ژنتیک ناشنوایی

چکیده

از هر ۱۰۰۰ موالید زنده یک نفر مبتلا به ناشنوایی عمیق می‌باشد که در ۵۰٪ از این افراد علت ژنتیکی به عنوان منشاء این بیماری مشخص شده است و در ۵۰٪ دیگر علل اکتسابی می‌باشد. تاکنون بیش از ۳۵۰ شرایط ژنتیکی مختلف که موجب ناشنوایی می‌شوند، گزارش شده است که در بین آنها ۷۰٪ باعث ایجاد ناشنوایی غیر سندرمی و ۳۰٪ دیگر باعث ایجاد ناشنوایی سندرمی می‌شوند. انواع غیر سندرمی و سندرمی ناشنوایی می‌توانند به چهار شکل جسمی غالب (DFNA)، جسمی مغلوب(DFNB)، وابسته به X(DFN) و میتوکندریایی باشند. در این میان ۸۰-۷۵ ٪ از ناشنوایی‌های با علت ژنتیکی بصورت اتوزومی مغلوب، ۲۰-۱۰٪ به صورت اتوزومی غالب، ۵-۱٪ وابسته به X یا با علت میتوکندریایی ۲-۰٪ می‌باشند تاکنون ۵۱ جایگاه برای ناشنوایی اتوزومال غالب و ۶۱ جایگاه برای اتوزومی مغلوب و ۷ جایگاه برای وابسته به X شناسایی شده است. ناشنوایی غیر سندرمی با توجه به سن شروع بیماری به دو دسته پیش کلامی و پس کلامی تقسیم بندی می‌شود. بعنوان یک قانون کلی در بیشتر ناشنوایی‌های غیر سندرمی با الگوی توارث جسمی غالب اختلال در ناشنوایی در سنین بالا تر و به صورت پس کلامی دیده می‌شود، حال آنکه در ناشنوایی‌های غیر سندرمی جسمی مغلوب، ناشنوایی معمولاً پیش کلامی می‌باشد.

کلید واژه ها: ناشنوایی سندرمی/ ناشنوایی غیر سندرمی/ ناشنوایی ارثی/ موتاسیون/ ژنتیک

دکتر حسین نجم آبادی
دانشیار و فوق تخصص ژنتیک. مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
***دکتر کیمیا کهریزی**
متخصص اطفال. استادیار. مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
* E-mail: kkahrizi@uswr.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

حدود ۴۵۰ میلیون نفر ناتوان جسمی دردنیا وجود دارند که ۷۰ میلیون نفر آنها از ناشنوایی با میانگین بیش از ۳۵ دسی بل رنج می‌برند. اگر چه اپیدمیولوژی ناشنوایی بر پایه اطلاعات هر منطقه به طور جداگانه به دست آمده است ولی تخمین زده می‌شود که از هر ۱۰۰۰ موالید زنده یک نفر مبتلا به ناشنوایی عمیق باشد که در ۵۰٪ از این افراد علت ژنتیکی به عنوان منشاء این بیماری مشخص شده است و در ۵۰٪ دیگر علل اکتسابی (نظیر نارسی، هیپوکسی نوزادی، عفونت قبل یا در طی نوزادی و داروهای اتوتوکسیک) می‌باشد(۱). البته با کاهش شیوع ناشنوایی اکتسابی ناشی از مننژیت به دلیل مصرف آنتی بیوتیک و واکسیناسیون، درصد ناشنواییهای ارثی مادرزادی رو به افزایش است(۲).

در دهه اول قرن بیستم، ناشنوایی به دو فرم سندرمی و غیر سندرمی تقسیم بندی شده، به این ترتیب که در صورتیکه ناشنوایی با ناهنجاریهای فیزیولوژیک دیگری همراه باشد، بعنوان ناشنوایی سندرمی و در صورتیکه با ناهنجاریهای فیزیولوژیک دیگر همراه نباشد، بعنوان ناشنوایی غیر سندرمی شناخته می‌شود. علاوه بر این ناشنوایی را بر حسب کمیت نیز به چهار دسته ملایم (Mild) (30-49dB)، متوسط (Moderate) (50-69dB) و شدید (70-90dB) و عمیق (90dB ≤) تقسیم می‌شود. بعضی نویسندگان طبقه بندی دیگری را از نظر کمی برای ناشنوایی در نظر می‌گیرند، شامل: ملایم (26-40dB)، متوسط (41-55dB)، متوسط تا شدید (56-70dB) و شدید (71-90dB) و عمیق (90dB<)(۳).

حدوداً ۳۵۰۰۰-۲۵۰۰۰ ژن هسته ای و ۳۷ ژن میتوکندریایی در انسان شناخته شده است. یک درصد از کل ژنهای انسانی (حدود۵۰۰-۳۰۰) علت ناشنوایی‌های ارثی سندرمی و غیر سندرمی هستند. تاکنون بیش از ۳۰۰ شرایط ژنتیکی مختلف که موجب ناشنوایی می‌شوند، گزارش شده است که در بین آنها ۷۰٪ باعث ایجاد ناشنوایی غیر سندرمی و ۳۰٪ دیگر باعث ایجاد ناشنوایی سندرمی می‌شوند(۴). انواع غیر سندرمی و سندرمی ناشنوایی می‌توانند به چهار شکل جسمی غالب (DFNA)، جسمی مغلوب(DFNB)، وابسته به X(DFN) و میتوکندریایی باشند. در این میان ۸۰-۷۵ ٪ از ناشنوایی‌های با علت ژنتیکی بصورت اتوزومی مغلوب، ۲۰-۱۰٪ به صورت اتوزومی غالب، ۵-۱٪ وابسته به X و ۲-۰٪ با علت میتوکندریایی می‌باشند. تاکنون ۵۱ جایگاه برای ناشنوایی اتوزومال غالب و ۶۱ جایگاه برای اتوزومی مغلوب و ۷ جایگاه برای وابسته به X شناسایی شده است(۷، ۶، ۵).۹۰ جایگاه روی کروموزوم‌های مختلف شناسایی شده است. تا کنون ۳۹ ژن هسته ای و ۳ ژن میتوکندریایی شناسایی شده‌اند(۷). ناشنوایی پیش کلامی معمولاً شدید تا عمیق بوده و با اختلالات رادیولوژیکی همراه نمی‌باشد(۸).

از ۱۲۱ ژنی که تاکنون کلون شده است۸۰ ژن برای موارد سندرمی و ۴۱ مورد موارد غیر سندرمی‌را شامل می‌شود. در اکثر موارد ناشنوایی ارثی پیش کلامی و در موارد نادری پس کلامی می‌باشد. از ۴۱ ژن جهش یافته علت ناشنوایی ارثی غیر سندرمی، ۱۵ ناشنوایی اتوزومی غالب، ۱۵ مورد اتوزومی مغلوب، ۶ مورد غالب و نیز مغلوب، ۲ ژن وابسته به X و ۳ ژن توارث میتوکندریایی دارند(۹). جدول شماره ۱ شامل ژنهای دخیل در ناشنوایی اتوزومی غالب و مغلوب غیر سندرمی می‌باشد.در اکثر موارد ناشنوایی ارثی ناشی از جهش در یک جایگاه و ندرتاً به علت جهش نهفته در دو جایگاه مختلف است. گاه جهش در جایگاههای مختلف سبب یک نوع سندرم ناشنوایی نظیر سندرم آشر می‌شود. گاه دو جهش مختلف منجر به ناشنوایی می‌گردد (جهش مرکب)(۱۰).

تاریخچه

در نیمه دوم قرن نوزدهم میلادی یک دانشمند ایرلندی به نام سر ویلیامز وایلد مطالعات طبقه بندی شده‌ای را روی ناشنوایی انجام داد، نتایج تحقیقات او راجع به ناشنوایی مادرزادی در سال ۱۸۵۳ منتشر شد و شامل مشاهداتی بود که نشان می‌داد، ازدواج خویشاوندی با افزایش احتمال ناشنوا شدن فرزندان در خانواده‌های با سابقه ناشنوایی همراه است(۱۱). همچنین نتایج این مطالعات احتمال به ارث رسیدن ناشنوایی را طبق قوانین مندلی نشان می‌داد. در سال ۱۸۸۲، پالیتز و همکارانش مقاله ای را در تایید یافته‌های وایلد منتشر کردند(۱۲).

اولین جایگاه شناخته شده برای ناشنوایی غیر سندرمی‌ارثی DFNA1 نامگذاری شد که در یک خانواده کاستاریکایی با الگوی وراثت اتوزومی غالب گزارش گردید(۸) و در سال ۱۹۹۲ جهش ژن PAX3 که منجر به سندرم واردنبرگ می‌گردد، شناسایی گردید(۵). اولین نقص ژنتیکی عامل ناشنوایی غیر سندرمی‌ارثی در سال ۱۹۹۳ شناسایی شد که یک جهش میتوکندریایی بود و در سال ۱۹۹۴ اولین نقص ژنتیکی روی کروموزوم 13q12 (DFNB1) گزارش شد(۱۴). در سال ۱۹۹۷ ژن DFNB1 که کد کننده پروتئین GJB2 می‌باشد کلون گردید و ازآن تاریخ تاکنون پیشرفت‌های سریعی در زمینه ژنتیکی ناشنوایی‌های ارثی به واقعیت پیوسته است(۱۵).

ناشنوایی غیر سندرمی:

ناشنوایی غیر سندرمی‌با توجه به سن شروع بیماری به دو دسته پیش کلامی(Prelingual) و پس کلامی(Postlingual) و با توجه به الگوی وراثتی به چهار دسته جسمی غالب، جسمی مغلوب، وابسته به X و

Archive of SID
www.SID.ir

میتوکندریایی تقسیم بندی می‌شود. بعنوان یک قانون کلی در بیشتر ناشنوایی‌های غیر سندرمی‌با الگوی توارث جسمی غالب اختلال در ناشنوایی در سنین بالا تر و به صورت پس کلامی دیده می‌شود، حال آنکه در ناشنوایی‌های غیر سندرمی جسمی مغلوب، ناشنوایی معمولاً پیش کلامی می‌باشد(۱۶).

کانکسین ۲۶ (Connexin 26): اولین جایگاه ژنی شناخته شده مسئول ناشنوایی غیرسندرمی DFNB1 می‌باشد. ژن GJB2(Gap Junction β2) در این جایگاه ژنی قرار گرفته است که پروتئین کانکسین ۲۶ را کد می‌کند. این پروتئین در گروههای ۶ تایی الیگومریزه می‌شود که کانکسون نامیده می‌شوند. آزمایشات ایمونوهیستوشیمی نشان داده‌اند که کانکسین ۲۶ در لایه عروقی(Stria Vascularis)، غشای پایه وتکمه حلزون مارپیچی و اندامی (Limbus & spiral prominence of the cochlea)بیان می‌شود. جهش 35delG در کانکسین ۲۶ مسئول نیمی از ناشنوایی‌های مادرزادی متوسط تا عمیق در جمعیت جهان می‌باشد(۱۸،۱۷). حذف یک گوانین از توالی ۶ نوکلئوتیدی گوانین منجر به ایجاد جهش 35delG می‌شود که در جمعیت‌های آمریکایی و شمال اروپا مسئول نیمی از ناشنوایی‌های عمیق می‌باشد(۱۹). در جمعیت‌های مختلف جهش‌های متفاوتی در ناشنوایی شناخته شده‌اند، مثلاً در جمعیت اشکنازی جهش‌های 167delT متداولترین جهش می‌باشد(۲۰). بر اساس مطالعه انجام شده در مرکز تحقیقات ژنتیک توسط دکتر نجم آبادی و همکاران در سال ۲۰۰۵ در ایران جهشهای ژن GJB2 مسوول ۱۶/۷٪ناشنواییهای غیرسندرمی‌با الگوی وراثتی مغلوب گزارش شده است و بر اساس مطالعه انجام شده در همان تحقیق موردی از ژن GJB6 در جمعیت ناشنوای مورد بررسی مشاهده نشد(۲۱). جدول شماره ۲ شامل ۳۹ جایگاه شناخته شده در ناشنوایی غیر سندرمی می‌باشد.

ناشنوایی سندرمی:

بیش از ۳۰۰ سندرم گزارش شده است که ناشنوایی از عوارض آنها می‌باشد که در ذیل به معرفی بعضی از سندرم‌ها پرداخته می‌شود(۱۰).

Pendred Syndrome: سندرم پندرد دارای الگوی وراثتی جسمی مغلوب می‌باشد که با ناشنوایی به همراه ناهنجاریهای غده تیروئید مشخص می‌شود. شیوع آن ۷/۵-۱ از هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر می‌باشد. درجه ناشنوایی در مبتلایان متغیر است ولی معمولاً عمیق گزارش شده است. این بیماری معمولاً با ناهنجاریهای استخوانی گیجگاهی به صورت EVA (Enlarged Vestibular Aqueduct) و یا تغییر شکل موندینی همراه است. تقریباً ۴۰٪ از افراد مبتلا به دیس فونکسیون حلزونی می‌باشند. جهش در ژن PDS مسئول ابتلا به این بیماری می‌باشد. ژن PDS روی کروموزوم ۷ واقع شده است و پروتئین Pendrin را کد می‌کند. بیش از ۹۰ موتاسیون ایجاد کننده ناشنوایی در ژن PDS گزارش شده‌اند. اگرچه نیمی از خانواده‌های مبتلا به این سندرم جهش‌های خاص خود را حمل می‌کنند، ولی یکی از سه جهش L236P, T216P, 1001+1G→A در ۵۰٪ از افراد مبتلا به سندرم پندرد بعنوان عامل بیماری گزارش شده‌اند(۲۴ و ۲۳). در سال ۲۰۰۵ جهش جدیدی در یک خانواده ایرانی مبتلا به سندرم پندرد به نام R79X گزارش گردید(۲۵). همچنین در مرکز تحقیقات ژنتیک جهش جدید دیگری به نام T420I به صورت هموزیگوت و نیز هتروزیگوت مرکب با جهش حذف ۱۱۹۷ تیمین مشاهده شده است(چاپ شده در شماره ۱۹فصلنامه توانبخشی).

Usher Syndrome: سندرم Usher نیز همانند پندرد دارای الگوی وراثتی جسمی مغلوب می‌باشد که با ناشنوایی همراه با نابینایی عصبی مشخص می‌شود(۲۶). سندرم آشر بر اساس مشاهدات کلینیکی به سه دسته تقسیم می‌شود. شایعترین آن سندرم آشر تیپ I و تیپ II می‌باشد. سندرم آشر تیپ III نادر بوده و حدود ۱۵-۵٪ از انواع آشر را تشکیل می‌دهد. چندین ژن مختلف مسئول سندرم آشر شناخته شده‌اند، ۶ جایگاه ژنی برای آشر تیپ I (Usher 1A-F)، سه جایگاه ژنی برای Usher تیپ II (Usher/2AC) و یک جایگاه برای آشر تیپ III شناخته شده‌اند. در این میان شش ژن مرتبط شامل USH1C, CDH23, PCDH15, USH2A, MYO7A, و USH3 که جهش در آنها به ترتیب موجب USH1D, USH1B, USH1C, USH3, USH2A, USH1F, می‌شوند، کلون شده‌اند(۲۹،۲۸،۲۷).

Waardenburg Syndrome: سندرم واردنبرگ با الگوی توارث جسمی غالب اولین بار توسط Petrus Waardenburg در سال ۱۹۵۱ توصیف شد. خصوصیات ظاهری آن شامل: جابجایی خارجی کانتوسهای داخلی (Lateral Displacement of the medial canthi)، دیستوپی کانتروم (Dystopia canthrum) و عنبیه هتروکروم (Heterochromia iris) می‌باشد. شبیه به دیگر بیماریهای با وراثت جسمی غالب، بیان خصوصیات ظاهری بیماری در افراد مبتلا متفاوت است(۳۰).

چهار تیپ مختلف برای این سندرم شامل WS1, WS2, WS3, WS4 شناخته شده‌اند. هر دو نوع تیپ WS1 و WS3 به وسیله جهش در ژن PAX3 ایجاد می‌شوند. جهش در ژن MITF در بعضی از افراد مبتلا به تیپ II این سندرم مشاهده شده است. جهش در ژن EDNRB که لیگاندهای آن EDN3 و SOX10 می‌باشند در بیماران مبتلا به تیپ چهار سندرم واردنبرگ گزارش شده است(۳۶،۳۵،۳۴،۳۳،۳۲، ۳۱).

Branchio-Oto-renal Syndrome (BOR): در سال ۱۹۷۵ Melinick و

Archive of SID
www.SID.ir

همکارانش سندرم BOR را بعنوان نوعی از ناشنوایی سندرمی جسمی غالب گزارش دادند که افراد مبتلا واجد شکاف یا شیار برانکیال و ناهنجاریهای گوش و کلیه می‌باشند(۳۷). شیوع بیماری تقریباً یک از هر ۴۰۰۰۰ نفر در جمعیت عادی می‌باشد ولی در جمعیت ناشنوایان، مبتلایان به این بیماری ۲٪ بیماران ناشنوای عمیق را تشکیل می‌دهند. نقص در شنوایی در بیش از ۷۰٪ و حتی تا ۹۳٪ از افراد مبتلا به BOR مشاهده می‌شود(۳۸). سن شروع بیماری از بعد از تولد و گاهی در دوره جوانی می‌باشد. در سال ۱۹۹۰ ژن مسئول BOR در ناحیه 8q مشخص شد و در سال ۱۹۹۷ ژن مسبب این بیماری به نام EYA1 کلون شد. جهش‌های زیادی بهمراه اضافه و یا حذف بازها در این ژن در افراد مبتلا به BOR گزارش شده است. ولی در ۷۰٪ از بیماران مبتلا به BOR جهشی در این ژن مشاهده نشده است. آزمایشات اخیر ژن دیگری را در ناحیه ۱۹۳۱ مسئول بیماری BOR نشان داده‌اند(۴۱،۴۰،۳۹).

روشهای تشخیصی:

در دهه اول گرفتن شرح حال شامل شرح حال خانوادگی، رسم شجره با درج حداقل ۳ نسل خانواده، معاینه بالینی، انجام تست‌های شنوایی و عملکرد حلزون و بررسی‌های آزمایشگاهی بر اساس مورد و شک به سندرم یا اختلال عملکرد ارگانهای مختلف لازم می‌باشد(۴۲).

در صورت عدم وجود ناشنوایی سندرمی، غربالگری برای 35delG الزامی‌است. اگر فرد حامل جهش ژنی 35delG به صورت هموزیگوت نباشد، بررسی سایر جهش‌های ژن GJB2 توصیه می‌شود. در صورت عدم وجود جهش‌های دیگر GJB2 غربالگری برای GJB6 مناسب است و در صورت اتساع کانال حلزونی یا موندینی غربالگری برای جهش SLC26A4 توصیه می‌شود و در صورت دیس فونکسیون حلزونی پیشرونده غربالگری ژن COCH مورد پیدا می‌کند(۸).

مشاوره ژنتیک:

۹۵-۹۰ درصد فرزندان ناشنوا، والدین سالم دارند که نیاز به انجام آزمایشات ژنتیک و انجام تست‌های قبل از تولد دارند. ارائه اطلاعات دقیق به والدین در تصمیم گیری صحیح در خصوص انجام آزمایش ژنتیک برای فرزندان ناشنوا و نیز خود والدین بسیار مهم است. با پیشرفت‌های سریع در شناسایی زمینه ژنتیکی ناشنوایی تست‌های شنوایی جزو اهداف تشخیصی که در درمان (کاشت به موقع حلزون) مشاوره ژنتیک و کنترل نقش ارزنده‌ای ایفا می‌کند، قرار گرفته است(۴۳). رعایت اصول اخلاق ژنتیک در ارائه مشاوره ژنتیک توسط فرد با تجربه، در مشاوره برای تشخیص بیماری تعیین ناقلین و نیز خطر بارداری‌های بعدی بسیار حساس می‌باشد.

از آنجایی که غربالگری جهش‌های ناشنوایی به تعداد محدودی ژن محدود می‌شود، لذا شناسایی ژنهای جدید در تشخیص اولیه و در درمان بموقع نقش ارزنده‌ای ایفاد می‌کند و نهایتاً به کشف تکنیک‌های جدید در تست‌های ژنتیکی بعنوان روش روتین و نیز درمان بیماری در آینده نه چندان دور منتهی می‌گردد(۴۴).

منابع:

1. Wilson J. Deafness in developing countries. Approaches to a global program of prevention. Arch Otolaryngol. 1985 Jan;111(1):2-9.
2. Nadol JB Jr, Merchant S N. Histopathology and molecular genetics of hearing loss in the human. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.2001;61: 1–15
3. Ciesla CJ, Lee KJ. Audiology. In: Lee KJ (ed.) Essential Otolaryngology, 6th edn. Connecticut: Appleton & Lange, 1995; 45.
4. Martini A, Mazzoli M, Kimberling W. An introduction to the genetics of normal and defective hearing. Ann N Y Acad Sci. 1997 Dec 29;830:361-74.
5. Tekin M, Arnos KS, Pandya A. Advances in hereditary deafness. Lancet. 2001 Sep 29;358(9287):1082-90.
6. Hone SW, Smith RJ. Genetic screening for hearing loss. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2003 Aug;28(4):285-90.
7. Petersen MB. Non-syndromic autosomal-dominant deafness. Clin Genet. 2002 Jul;62(1):1-13.
8. Bitner-Glindzicz M. Hereditary deafness and phenotyping in humans. Br Med Bull. 2002;63:73-94.
9. Josef Finsterera, Johannes Fellinger. Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing.International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2005; 69: 621—647
10. Nance WE. The genetics of deafness. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2003;9(2):109-19.
11. Wilde WR. Practical observations on aural surgery and the nature and treatment of diseases of the ear. London: Churchill Livingstone, 1853.
12. Politzer A. Lehrbruch der Ohrenheilkunde, vol 2. Stuttgart: Enke, 1882.
13. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial deafness. Ear Hear. 2003 Aug;24(4):303-13.
14. Guilford P, Ben Arab S, Blanchard S, Levilliers J, Weissenbach J, Belkahia A, Petit C. A non-syndrome form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. Nat Genet. 1994 Jan;6(1):24-8.
15. Lynch ED, Lee MK, Morrow JE, Welcsh PL, Leon PE, King MC. Nonsyndromic deafness DFNA1 associated with mutation of a human homolog of the Drosophila gene diaphanous. Science. 1997 Nov 14;278(5341):1315-8.
16. Van Laer L, McGuirt WT, Yang T, Smith RJH, Van Camp G. Autosomal dominant nonsyndromic hearing impairment. Am J Med Genet 1999; 89: 167–174.
16. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, Mueller RF, Leigh IM. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. Nature 1997; 387(6628): 80–83.

Archive of SID
www.SID.ir

19. Kumar NM, Gilula NB. The gap junction communication channel. Cell 1996; 84: 381–388.20. Green GE, Scott DA, McDonald JM, Woodworth GG, Sheffield VC, Smith RJ. Carrier rates in the Midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. JAMA 1999; 281(23): 2211–2216.
21. Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Friderici K, Fisher R, Van Camp G, Berlin CI, Oddoux C, Ostrer H, Keats B, Friedman TB. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. N Engl J Med 1998; 339(21): 1500–1505.
22. Najmabadi H, Nishimura C, Kahrizi K, Riazalhosseini Y, Malekpour M, Daneshi A, Farhadi M, Mohseni M, Mahdieh N, Ebrahimi A, Bazazzadegan N, Naghavi A, Avenarius M, Arzhangi S, Smith RJ. GJB2 mutations: passage through Iran. Am J Med Genet A. 2005 Mar 1;133(2):132-7.
23. Marres HA. Congenital abnormalities of the inner ear. In: Ludman H, Wright T (eds) Diseases of the Ear. Bath: Arnold & Oxford University Press, 1998; 288–296.
24. Van Hauwe P, Everett LA, Coucke P, Scott DA, Kraft ML, Ris-Stalpers C, Bolder C, Otten B, de Vijlder JJ, Dietrich NL, Ramesh A, Srisailapathy SC, Parving A, Cremers CW, Willems PJ, Smith RJ, Green ED, Van Camp G. Two frequent missense mutations in Pendred syndrome. Hum Mol Genet 1998; 7(7): 1099–1104.
25. Coyle B, Reardon W, Herbrick JA, Tsui LC, Gausden E, Lee J, Coffey R, Grueters A, Grossman A, Phelps PD,Luxon L, Kendall-Taylor P, Scherer SW, Trembath RC. Molecular analysis of the PDS gene in Pendred syndrome. Hum Mol Genet 1998; 7(7): 1105–1112.
26. K. Kahrizi, C. Nishimura, A. Naghavi, Y. Riazalhosseini, RJH. Smith, H. Najmabadi. A novel mutation of SLC26A4 gene in an Iranian family with Pendred syndrome. Intl J of endocrinol & Metabolism. Int J Endocrinol Metab 2005; 2:104-108.
27. von Graefe A. Vereinzelte Beobachtungen und Bemerkungen. Exceptionelles Verhalten des Gesichtsfeldes bei Pigmentenartung der Netzhaut. Albrecht von Graefes Arch Klin Ophthalmol 1958; 4: 250–253.
28. Fishman GA, Kumar A, Joseph ME, Torok N, Anderson RJ. Usher's syndrome. Ophthalmic and neuro-otologic findings suggesting genetic heterogeneity. Arch Ophthalmol 1983; 101(9): 1367–1374.
29. Verpy E, Leibovici M, Zwaenepoel I, Liu XZ, Gal A, Salem N, Mansour A, Blanchard S, Kobayashi I, Keats BJ, Slim R, Petit C. A defect in harmonin, a PDZ domaincontaining protein expressed in the inner ear sensory hair cells, underlies Usher syndrome type 1C. Nat Genet 2000; 6(1): 51–55.
30. Eudy JD, Weston MD, Yao S, Hoover DM, Rehm HL, Ma-Edmonds M, Yan D, Ahmad I, Cheng JJ, Ayuso C, Cremers C, Davenport S, Moller C, Talmadge CB, Beisel KW, Tamayo M, Morton CC, Swaroop A, Kimberling WJ, Sumegi J. Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type IIa. Science 1998; 280(5370): 1753–1757.
31. Waardenburg PJ. A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows, and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. Am J Hum Genet 1951; 3: 195–253.
32. Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Harris R, Balling R, Gruss P, Strachan T. Waardenburg's syndrome patientshave mutations in the human homologue of the Pax-3 paired box gene. Nature 1992; 355(6361): 635–636.
33. Hoth CF, Milunsky A, Lipsky N, Sheffer R, Clarren SK, Baldwin CT. Mutations in the paired domain of the human PAX3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as aardenburg syndrome type I (WS-I). Am J Hum Genet 1993; 52(3): 455–462.
34. Tassabehji M, Newton VE, Read AP. Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in the human microphthalmia (MITF) gene. Nat Genet 1994; 8(3): 251–255.
35. Attie T, Till M, Pelet A, Amiel J, Edery P, Boutrand L, Munnich A, Lyonnet S. Mutation of the endothelinreceptor B gene in Waardenburg-Hirschsprung disease. Hum Mol Genet 1995; 4(12): 2407–2409.
36. Pingault V, Bondurand N, Kuhlbrodt K, Goerich DE, Prehu MO, Puliti A, Herbarth B, Hermans-Borgmeyer I, Legius E, Matthijs G, Amiel J, Lyonnet S, Ceccherini I, Romeo G, Smith JC, Read AP, Wegner M, Goossens M. SOX10 mutations in patients with Waardenburg- Hirschsprung disease. Nat Genet 1998; 18(2): 171–173.
37. Edery P, Attie T, Amiel J, Pelet A, Eng C, Hofstra RM, Martelli H, Bidaud C, Munnich A, Lyonnet S. Mutation ofthe endothelin-3 gene in the Waardenburg-Hirschsprung disease (Shah-Waardenburg syndrome). Nat Genet 1996; 12(4): 442–444.
38. Melnick M, Bixler D, Silk K, Yune H, Nance WE. Autosomal dominant branchio-oto-renal dysplasia. Birth Defects Orig Artic Ser 1975; 11(5): 121–128.
39. Cremers CWRJ, Fikkers-van Noord M. The earpits – deafness syndrome. Clinical and genetic aspects. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1980; 2: 309–322.
40. Smith RJ, Coppage KB, Ankerstjerne JK, Capper DT, Kumar S, Kenyon J, Tinley S, Comeau K, Kimberling WJ. Localization of the gene for branchiootorenal syndrome to chromosome 8q. Genomics 1992; 14(4): 841–844.
41. Kumar S, Kimberling WJ, Kenyon JB, Smith RJ, Marres HA, Cremers CW. Autosomal dominant branchio-otorenalsyndrome – localization of a disease gene to chromosome 8q by linkage in a Dutch family. Hum Mol Genet 1992; 1(7): 491–495.
42. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, Weil D, Cruaud C, Sahly I, Leibovici M, Bitner-Glindzicz M, Francis M, Lacombe D, Vigneron J, Charachon R, Boven K, Bedbeder P, Van Regemorter N,Weissenbach J, Petit C. A human homologue of the Drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. Nat Genet 1997; 15(2): 157–164.
43. Wiszniewska J, Wiszniewski W, Bal J. The principles of molecular diagnosis of recessive forms of prelingual non-syndromic hearing loss. Med Wieku Rozwoj. 2002 Oct-Dec;6(4):309-18.
44. Brunger JW, Matthews AL, Smith RH, Robin NH. Genetic testing and genetic counseling for deafness: the future is here. Laryngoscope. 2001 Apr;111(4 Pt 1):715-8.

Archive of SID
www.SID.ir

جدول۱ـ ژنهای دخیل در ناشنوایی اتوزومی‌غالب و مغلوب غیر سندرمی(nr: not responsible for this kind of disorder) ناشنوایی جسمی غالب (DFNA)، جسمی مغلوب(DFNB)، وابسته به X(DFN)

No.	Gene	Mutated protein	AD SNHL	AR SNHL	X-chromosomal	Allelic syndromic SNHL
1	ACTG1	Gamma actin-1	DFNA20/26	nr	nr	nr
2	CDH23	Cadherin-23	nr	DFNB12	nr	Usher syndrome 1D
3	CLDN14	Claudin-14	nr	DFNB29	nr	nr
4	COCH	Cochlin	DFNA9	nr	nr	nr
5	COL11A2	Collagen-11A2	DFNA13	nr	nr	Stickler syndrome
6	DFNA5	DFNA5	DFNA5	nr	nr	nr
7	DDP1	Deafness-dystonia peptide	nr	nr	DFN	Mohr-Tranebjaerg syndrome
9	DIAPH1	Diaphanous	DFNA1	nr	nr	nr
10	DSPP	Dentin-sialo-phospho-protein	DFNA39	nr	nr	Dentinogenesis imperfecta I syndrome
11	ESPN	Espin	nr	DFNB36	nr	nr
12	EYA4	Eye absent-4	DFNA10	nr	nr	nr
13	GJB2	Connexin-26	DFNA3	DFNB1	nr	KID syndrome, Vohwinkle's syndrome
14	GJB3	Connexin-31	DFNA2	#	nr	HIH with peripheal neuropathy
15	GJB6	Connexin-30	DFNA	DFNB1	nr	KID syndrome, Clouston syndrome
16	KCNQ4	Potasssium channel	DFNA2	nr	nr	nr
17	MYO1A	Myosin-1A	DFNA48	nr	nr	nr
18	MYO3A	Myosin-3A	nr	DFNB30	nr	nr
19	MYO6	Myosin-6	DFNA22	DFNB37	nr	nr
20	MYO7A	Myosin heavy-chain-7A	DFNA11	DFNB2	nr	Usher syndrome 1B
21	MYH9	Myosin heavy-chain-IIA	DFNA17	nr	nr	Fechtner, Sebastian,
22	MYH14	Myosin heavy-chain-14	DFNA4	nr	nr	nr
23	MYO15	Myosin-15A	nr	DFNB3	nr	nr
24	OTOA	Otoancorin	nr	DFNB22	nr	nr
25	OTOF	Otoferlin	nr	DNFB9	nr	nr
26	PCDH15	Protocadherin	nr	DFNB23	nr	Usher syndrome
27	PDZ	Whirlin	nr	DFNB31	nr	nr
28	POU3F4	POU3F4 transcription factor	nr	nr	DFN	Stapes gusher syndrome
29	POU4F3	POU4F3 transcription	DFNA15	nr	nr	nr
30	SLC26A4	Pendrin/PDS	nr	DFNB4	nr	Pendred syndrome
31	SLC26A5	Prestin	nr	DFNBx	nr	nr
32	STRC	Stereocilin	nr	DFNB16	nr	nr
33	TECTA	Alpha-tectorin	DFNA8/12	DFNB21	nr	nr
34	TFCP2L3	Transcription factor	DFNA28	nr	nr	nr
35	TMC1	Tm cochlear expressed gene1	DFNA36	DFNB7/11	nr	nr
36	TMIE	Tm inner ear expressed protein	nr	DFNB6	nr	nr
37	TMPRSS3	Tm serine protease	nr	DFNB8/10	nr	nr
38	USHC	Harmonin	nr	DFNB18	nr	Usher syndrome 1C
39	WFS1	Wolframin	DFNA6/14/38	nr	nr	Wolfram syndrome

www.SID.ir

جدول ۲ ـ جایگاه شناخته شده در ناشنوایی غیر سندرمی اقتباس شده از <http://webhost.ua.ac.be/hhh> ناشنوایی سندرمی

Locus Name (OMIM link)	Location	Gene (OMIM link)	Screening Markers	Most Important Reference
DFNB1	13q12	GJB2	D13S175, D13S292	Guilford et al., 1994 Kelsell et al., 1997
DFNB2 (See Note 1)	11q13.5	MYO7A	D11S4081, D11S906	Guilford et al.,. 1994 Liu et al., 1997 Weil et al., 1997
DFNB3	17p11.2	MYO15	D17S2196, D17S2187	Friedman et al., 1995 Wang et al., 1998
DFNB4 (See Note 2)	7q31	SLC26A4 (See Note 2)	D7S496, D7S2459	Baldwin et al., 1995 Li et al., 1998
DFNB5 (See Note 3)	14q12	unknown	D14S286, D14S579, D14S301	Fukushima et al., 1995
DFNB6	3p14-p21	TMIE	D3S1767, D3S3647	Fukushima et al., 1995 Naz et al, 2002
DFNB7	9q13-q21	TMC1	D9S301, D9S1876	Jain et al., 1995, Kurima et al., 2002
DFNB8 (See Note 8)	21q22	TMPRSS3	D21S1260, D21S1259	Veske et al., 1996 Scott et al., 2001
DFNB9 (See Note 4)	2p22-p23	OTOF	D2S158, D2S174	Chaib et al., 1996 Yasunaga et al., 1999
DFNB10 (See Note 8)	21q22.3	TMPRSS3	see DFNB8	Bonné-Tamir et al., 1996 Scott et al., 2001
DFNB11 (see DFNB7)	9q13-q21	TMC1	See DFNB7	Scott et al., 1996, Kurima et al., 2002
DFNB12 (See Note 1)	10q21q 22	CDH23	D10S537, D10S1432	Chaib et al., 1996 Bork et al., 2001
DFNB13	7q34-36	unknown	D7S1824, D7S2513	Mustapha et al., 1998
DFNB14	7q31	unknown	D7S554, D7S515; D7S2459	Mustapha et al., 1998
DFNB15 (See Note 5)	3q21-q25 19p13	unknown	D3S1764, D3S1744, D3S1605, D19S216, D19S406, D19S221	Chen et al., 1997
DFNB16	15q21q 22	STRC	D15S994, D15S659	Campbell et al., 1997; Verpy et al., 2001
DFNB17	7q31	unknown	D7S501, D7S692	Greinwald et al., 1998

www.SID.ir

ادامه جدول ۲

DFNB18 (See Note 1)	11p14 15.1	USHC	D 11S902, D11S2368	Jain et al., 1998; Ouyang et al, 2002; Ahmed et al, 2002
DFNB19	18p11	unknown	D18S452, D18S843	The Molecular Biology of Hearing and Deafness meeting Bethesda, October 8-11, 1998 (Green et al., abstract 108)
DFNB20	11q25 qter	unknown	D11S968, D11S2359	Moynihan et al., 1999
DFNB21	11q	TECTA	D11S925, D11S4464	Mustapha et al., 1999
DFNB22	16p12.2	OTOA	D16S3046, D16S403	Zwaenepoel et al., 2002
DFNB23 (See Note 1)	10p11.2-q21	PCDH15	D10S1762, D10S1227	Ahmed et al, 2003
DFNB24 (See note 6)	11q23	unknown	D11S2017, D11S908, D11S1992	Richard Smith, unpublished
DFNB25	4p15.3-q12	unknown	D4S2632, D4S405, D4S428	Richard Smith, unpublished
DFNB26 (See note 9)	4q31	unknown	D4S424, D4S1625, D4S1604, D1S2815, D1S1619, D1S1165	Riazuddin et al., 2000
DFNB27	2q23-q31	unknown	D2S2307, D2S2314, D2S148	Pulleyn et al., 2000
DFNB28 (See note 7)	22q13	unknown	D22S1045, D22S423, D22S282	Walsh et al., 2000
DFNB29	21q22	CLDN14	D21S1252, D21S168	Wilcox et al., 2001
DFNB30	10p12.1	MYO3A	D10S1749, D10S2481	Walsh et al., 2002
DFNB31	9q32-q34	WHRN	D9S302, D9S1776	Mustapha et al, 2002 Mburu et al, 2003
DFNB32	1p13.3-22.1	unknown	D1S2819, D1S495, D1S3723	Masmoudi et al, 2003
DFNB33	9q34.3	unknown	D9S1826, D9S158, D9S1838	Medlej-Hashim et al, 2002
DFNB34			reserved	
DFNB35	14q24.1-24.3	unknown	D14S258, D14S77, D14S53	Ansar et al, 2003
DFNB36	1p36.3	ESPN	D1S2870, D1S214	Naz et al, 2004

www.SID.ir

ادامه جدول ۲

DFNB37	6q13	MYO6	D6S1659, D6S1031	Ahmed et al, 2003
DFNB38	6q26-q27	unknown	D6S1599, D6S1277	Ansar et al, 2003
DFNB39	7q11.22-q21.12	unknown	D7S2516, D7S2204, D7S644	Wajid et al, 2003
DFNB40	22q	unknown	D22S686, D22S1174, D22S1144	Delmaghani et al, 2003
DFNB41			reserved	
DFNB42	3q13.31-q22.3	unknown		Aslam et al, 2005
DFNB43			reserved	
DFNB44	7p14.1-q11.22	unknown		Ansar et al, 2004
DFNB45			reserved	
DFNB46	18p11.32-p11.31	unknown		Mir et al, 2005
DFNB47			reserved	
DFNB48	15q23 q25.1	unknown		Ahmad et al, 2005
DFNB49	5q12.3-q14.1.	unknown		Ramzan et al, 2004
DFNB50	12q23	unknown		
DFNB51			reserved	
DFNB52			reserved	
DFNB53	6p21.3	unknown		Chen et al, 2005
DFNB54			reserved	
DFNB55	4q12-q13.2	unknown		Irshad et al, 2005
DFNB56			reserved	
DFNB57			reserved	
DFNB58	2q14.1-q21.2		D2S2970, D2S112	R. Smith, unpublished
DFNB59			reserved	
DFNB60	5q22-q31	unknown	D5S404, D5S1979	R. Smith, unpublished

www.SID.ir