

Genetyka słuchu – co nowego?

Genetics of hearing – what's new?

Krzysztof Szyfter^{1,2}, Małgorzata Rydzanicz³, Wojciech Gawęcki⁴, Maciej Wróbel⁴,
Joanna Szyfter-Harris⁵

¹Institut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

²Katedra Audiologii i Foniatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

³Katedra Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

⁴Katedra Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁵Katedra Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Niedosłuch wrodzony ma bardzo złożoną etiologię z istotnym udziałem uwarunkowania genetycznego. Jednak nawet zawężenie pola obserwacji do podłoża genetycznego pozostaje heterogenne z racji zidentyfikowania ponad 100 loci i 60 genów odpowiedzialnych za niedosłuch. Również wykrywanie mutacji w poszczególnych genach wskazuje na mnogość odstępstw od prawidłowej struktury genu. Mimo takiej heterogenności najczęstsza, a w niektórych populacjach przeważająca jest determinacja niedosłuchu wskutek wystąpienia mutacji 35delG genu GJB2 kodującego koneksynę 26. Obecny poziom wiedzy pozwala na prowadzenie poradnictwa genetycznego w odniesieniu do wrodzonego niedosłuchu.

Słowa kluczowe: wrodzony niedosłuch, identyfikacja genów, mutacje genowe, poradnictwo genetyczne.

Abstract

Hearing loss is having a complex etiology with a considerable impact of genetic factor. Narrowing the field to genetics a background still remains heterogenous as over 100 loci and 60 genes associated with hearing loss were already identified. The same is applicable for mutation patterns in particular genes with several mutation having a variable impact. However, besides the mentioned genetic heterogeneity the 35del5 mutation of GJB2 gene coding connexin 24 is being found in more than a halve of the studied case. A knowledge seems to be sufficient enough to provide genetic counseling concerning hearing loss.

Key words: inborn hearing loss, gene identification, gene mutations, genetic counseling.

(Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi 2015; 2: 25–31)

Uwagi wstępne

Zainteresowanie tematyką genetyki słuchu jest duże zarówno wśród zespołów badawczych, jak i klinicystów, którzy rozumieją konieczność prawidłowego określenia podstaw genetycznych danego przypadku niedosłuchu. W czasie, który upłynął od naszej ostatniej publikacji poglądowej [1] w tej dziedzinie, nastąpił na tyle znaczący postęp, że uznano za właściwe przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat genetycznego uwarunkowania niedosłuchu. Postęp ten uzyskano niemal w całości dzięki badaniom nad defektami słuchu. Przybliżone dane na temat częstości występowania

wrodzonych wad słuchu zostały sprecyzowane dzięki wprowadzonemu w kilku krajach programowi powszechnego monitoringu niedosłuchu u noworodków. W Polsce program jest propagowany i finansowany ze środków pozarządowych za sprawą Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy [2]. W kolejnych latach badaniami objęto 94–98% noworodków. Dane uzyskane na podstawie 3 322 349 przypadków informują, że niedosłuch nerwowo-czuciowy wykryto u 1,82% noworodków, niedosłuch przewodzeniowy u 0,79%, a niedosłuch typu mieszanego u 0,36%. Łącznie 2,97% noworodków było obciążone niedosłuchem, co oznacza, że niedosłuch wrodzony występuje u 3 dzieci na 1000 ży-



Tabela 1. Klasyfikacja niedosłuchu

Kryterium	Typ defektu
lokalizacja/mechanizm	nerwowo-czuciowy (odbioreczy) przewodzeniowy mieszany
lokalizacja	jednuszny obuuszny
czas wystąpienia	prelingwalny perilingwalny postlingwalny
etiologia	wrodzony nabyty
głębokość	lekki (20–40 dB) umiarkowany (40–70 dB) znaczny (70–90 dB) głęboki (> 90 dB)

wych urodzeń [3]. Obecnie w rejestrze znajdują się dane dotyczące ok. 4,5 miliona przypadków.

W celu oceny udziału przypadków uwarunkowanych genetycznie w całości defektów należy przypomnieć rozbudowaną klasyfikację typów niedosłuchu (tab. 1). W rozważaniach genetycznych należy się oprzeć na podziale etiologicznym niedosłuchu wrodzonego. Po wyłączeniu pochodzenia infekcyjnego i metabolicznego pozostaje grupa niedosłuchu uwarunkowanego genetycznie obejmująca ponad połowę przypadków niedosłuchu u dzieci [4]. Klasyfikacja niedosłuchu podana w tabeli 1 również wpływa na udział czynnika genetycznego. Przykładowo, niedosłuch obuuszny ma dwukrotnie częstsze uwarunkowanie genetyczne niż jednuszny [5], znaczenie czynnika genetycznego w niedosłuchu prelingwalnym jest bardziej istotne niż w postlingwalnym [6]. Populacyjny udział czynnika genetycznego w wystąpieniu niedosłuchu zwiększa się z wiekiem, bowiem dochodzą przypadki wywołane działaniem m.in. leków ototoksycznych. Genetycznie uwarunkowana podatność na ich działanie ujawnia się jako efekt niepożądany dopiero po aplikacji leku (leki aminoglikozydowe – gentamycyna, leki przeciwnowotworowe – cisplatyna) [7].

Tło genetyczne niedosłuchu

Niedosłuch może stanowić jedyną wadę (niedosłuch izolowany, niesyndromiczny) albo występować wraz z innymi wadami (niedosłuch syndromiczny). Przedmiotem niniejszego artykułu jest genetyka niedosłuchu izolowanego, będąca najczęściej wynikiem defektu jednogenowego. Dla porządku należy jednak wspomnieć o takich zespołach wad, jak zespół Ushera (współistnienie niedosłuchu i defektów widzenia), Pendreda czy Waardenburga wynikające z uwarunkowania wielogenowego [8–10]. Niedosłuch występujący w zespołach

wad stanowi ok. 1/3 wszystkich przypadków upośledzenia słuchu u ludzi [1].

Badania prowadzone od lat 90. XX wieku dają dosyć przejrzysty obraz genetyki słuchu. Wiadomo, że niedosłuch niesyndromiczny reprezentuje wszystkie typy dziedziczenia, a więc autosomalne dominujące lub recesywne, związane z chromosomem X lub przenoszone przez mitochondrialny DNA. Bez wątplenia najczęściej mamy do czynienia z autosomalnym recesywnym typem dziedziczenia (ok. 80%), chociaż w literaturze podawane są częściowo rozbieżne wartości dotyczące udziału poszczególnych typów dziedziczenia. Na dziedziczenie autosomalne dominujące przypada ok. 17–18%, na dziedziczenie związane z chromosomem X ok. 1–2%, a na dziedziczenie mitochondrialne poniżej 1% przypadków [11, 12].

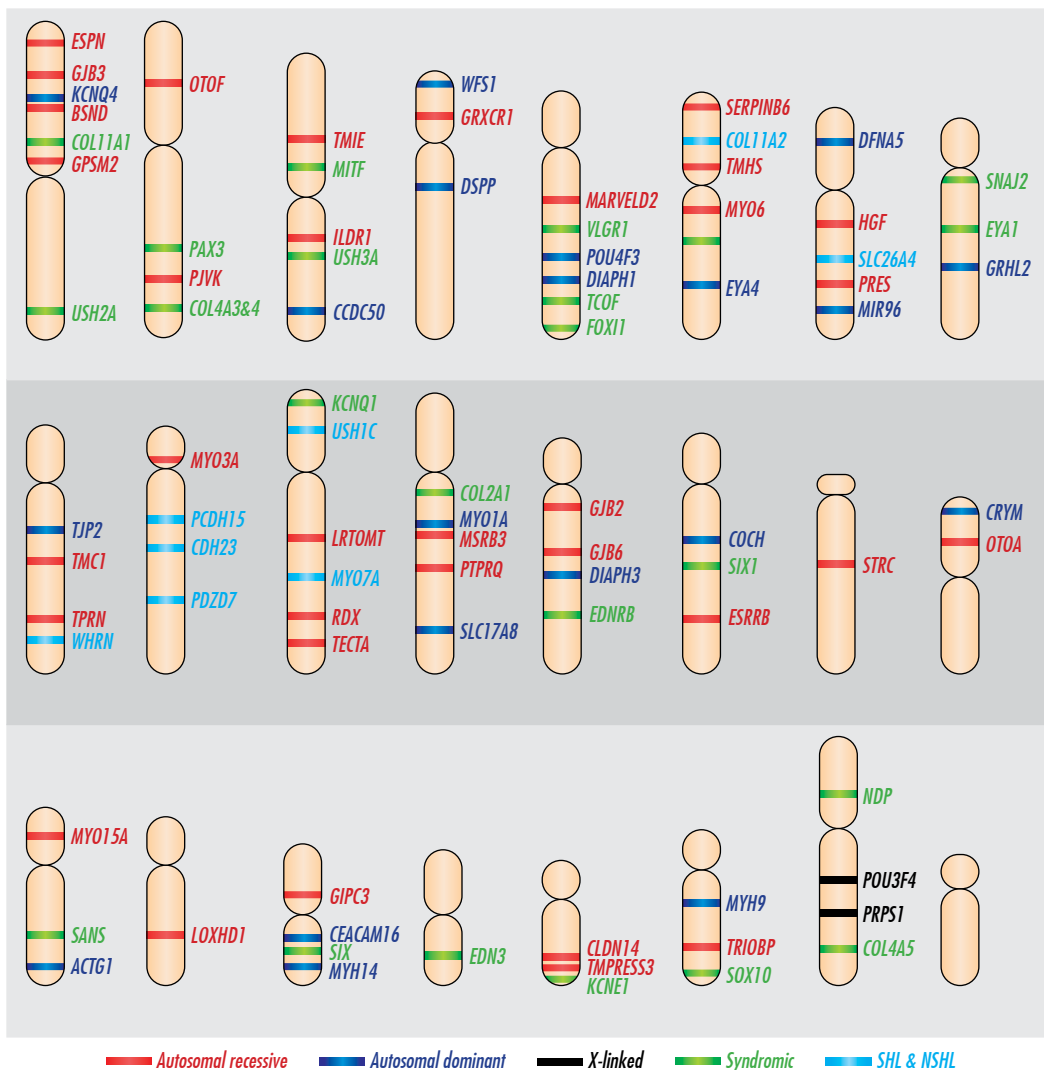
Pewnym utrudnieniem podczas analizy rodowodów jest specyfika środowiska osób niesłyszących, pozostających w pewnym odseparowaniu od społeczeństwa. Tym samym zwiększone jest prawdopodobieństwo przekazywania genów niewystępujących wcześniej w rodzinie. Równocześnie część środowiska niesłyszących świadomie pragnie pozostać w świecie własnych wartości, kultury i języka, odmawiając udziału w diagnostyce i leczeniu [13, 14].

Prace nad identyfikacją genów odpowiedzialnych za wystąpienie niedosłuchu podjęto pod koniec lat 80. XX wieku. Baza danych <http://hereditaryhearingloss.org> informuje o udokumentowaniu ponad 160 loci i 60 genów. Dla loci przyjęto skróty DFN (od *deafness*) z literą A i kolejnym numerem dla dziedziczenia autosomalnego recesywnego, DFNB z numerem dla dziedziczenia autosomalnego dominującego i DFNX dla dziedziczenia związanego z chromosomem X. Liczba zidentyfikowanych genów wynosi odpowiednio 60, 32, 4 oraz 2 geny mitochondrialne. Jeżeli chodzi o lokalizację genów związanych z niedosłuchem, to są one rozrzucone w całym genomie i wszystkich chromosomach z wyjątkiem chromosomu Y (ryc. 1) [15, 16]. Ponieważ liczba genów, których mutacje lub uszkodzenia prowadzą do niedosłuchu, nie wydaje się wyczerpana, w ostatnich latach nastąpiło pewne przegrupowanie celów badawczych w następujących kierunkach:

- mniej uwagi przykładła się do identyfikacji kolejnych genów,
- intensywnie bada się udział mutacji innych niż znane dotąd,
- zainteresowanie wzbudzają różnice etniczne i geograficzne.

Na reorientację zainteresowań wpłynęło także powstanie i dostępność nowych metod badawczych pozwalających na skanowanie całego genomu, badanie ekspresji wielu genów, wykrywanie mutacji i miejsc polimorficznych oraz metylacji DNA za pomocą technik opartych na platformach DNA [15, 17, 18].





Rycina 1. Rozmieszczenie genów odpowiedzialnych za wystąpienie niedosłuchu niesyndromicznego w chromosomach człowieka wg [17]

Mutacje genu *GJB2*

W 1997 r. opisano gen *GJB2* (*gap junction B*) kodujący koneksynę 26 utrzymującą homeostazę jonów potasu [19]. Gen zlokalizowany na chromosomie 13q11-12 później powiązано z *locus* DFNB1/2. Dalsze badania prowadzone głównie na osobnikach rasy kaukaskiej wykazały, że mutacje tego genu absolutnie przeważają nad innymi, a ich udział w determinacji utraty słuchu dziedziczonej w sposób autosomalny recesywny przekracza 50%. Dalej niemal 70% mutacji genu *GJB2* stanowiła delecja 35delG [6]. Dla uniknięcia nieporozumień w studiach literaturowych trzeba dodać, że wcześniejsze prace stosowały nieco odmienną nomenklaturę. Dlatego częstość występowania mutacji 30delG sięgająca 70% w 65-osobowej grupie oznacza tę samą opisaną wyżej mutację 35delG [20].

Badania przeprowadzone na populacjach Belgów, Brytyjczyków i Amerykanów pochodzenia europej-

skiego pozwoliły na sformułowanie hipotezy założyciela mutacji 35delG genu *GJB2* rasy kaukaskiej [21] lub tejże zawężonej do populacji basenu Morza Śródziemnego [22], a dalej obejmującej także Bliski Wschód [23]. Konkurencyjne wobec hipotezy założyciela jest założenie, że mutacje powstają w miejscu szczególnie do tego predestynowanym, określanym jako *hot spot*. Taką możliwość wykluczono w szeroko zakrojonych badaniach przeprowadzonych na populacjach rekrutowanych we Włoszech, Brazylii i USA [24].

W Japonii również najczęstszą przyczyną genetyczną niedosłuchu jest mutacja genu *GJB2*, ale występująca w pozycji 235delC, której długo nie odnotowywano u rasy kaukaskiej. Pozwoliło to autorom na wysunięcie analogicznej hipotezy dotyczącej założyciela tej mutacji wśród Japończyków [25]. Tę samą mutację zidentyfikowano później jako najczęstszą przyczynę



występowania głuchoty niesyndromicznej w chińskiej populacji Han [26].

Uwaga na temat najczęstszej mutacji występującej w populacji japońskiej narzuca konieczność zatrzymania się na innych mutacjach genu *GJB2*. Do 2009 r. opisano ponad 220 mutacji tego genu mających następstwa patogene, potencjalnie patogennych lub pozostających bez związku sprawczego z niedosłuchem [10]. Z całą pewnością mamy do czynienia ze specyfiką etniczną. O ile dla Europejczyków i mieszkańców Bliskiego Wschodu pierwszą mutacją pozostaje 35delG, to odnotowuje się różnice wśród dalszych mutacji. Przykładowo, w rodzinach z niedosłuchem niesyndromicznym z Izraela drugą częstą mutacją genu *GJB2* była 167delT [27], a w rodzinach tureckich po 35delG następowały: del120E, IVS1+1A→G i R184P [28]. W rodzinach japońskich z niesyndromicznym niedosłuchem po mutacji 235delC najczęściej identyfikowano mutacje Y136X i R143W [29]. Po stronie wyjątkowej należy odnotować identyfikację mutacji C202F genu *GJB2*, która w badanej rodzinie francuskiej odpowiadała za wystąpienie niesyndromicznej utraty słuchu. Wyjątkowość w tym wypadku oznaczała dziedziczenie defektu w sposób autosomalny dominujący, a nie recesywny jak we wszystkich innych przypadkach związanych z defektami *GJB2* [30].

W sytuacji takiej nadreprezentacji pojedynczego genu wśród czynników genetycznych związanych z występowaniem niedosłuchu przy jednoczesnej głębokiej heterogenności liczby, rodzaju i położenia mutacji podejmowano próby określenia fenotypu. Nie uzyskano jednoznacznego obrazu klinicznego. Stwierdzono, że w przypadkach dziedziczenia autosomalnego recesywnego przeważa występowanie pre- lub perinatalne, natomiast głębokość defektu ocenia się na znaczny do głębokiego. Defekt słyszenia wykazuje tendencję do częstotliwości dźwięku w granicach 6000–8000 mHz. Częściej występuje niedosłuch stabilny, rzadziej postępujący [10, 31, 32].

Z punktu widzenia genetyki molekularnej ciekawie przedstawia się zależność między rodzajem i wzorem mutacji a charakterystyką defektu słyszenia. Jeżeli – przykładowo – mutacja 235delC znajduje się tylko na jednym allelu genu *GJB2*, to mówimy o mutacji heterozygotycznej. Ta sama mutacja na obu allelach jest nazywana mutacją homozygotyczną. Obecność różnych mutacji na obu allelach nosi nazwę mutacji złożonej. Analiza mutacji w grupie 135 Japończyków zaopatrywanych w wszczep ślimakowy pokazała, że najczęściej występowała mutacja heterozygotyczna. W większości przypadków rehabilitacja przebiegała z umiarkowanym powodzeniem [33]. Obserwacja ta znajduje potwierdzenie w badaniach grupy 68 dzieci z niedosłuchem z USA. W grupie tej poza najczęstszą mutacją 35delG wykryto 10 innych, w tym jedną tworzącą złożoną mutację. Jednak pomiary audiometryczne wykazały, że najgłębszy deficyt słuchu występował u nosicieli heterozygotycznej mutacji del35G [34].

Oczekiwany efekt genotypowy może także zależeć od typu mutacji. Mutacje genu *GJB2* podzielono na powodujące skrócenie białka kodowanego przez gen *GJB2* (np. 35delG) i inne niewpływające na strukturę białka, np. M34T (101 T→C). W pierwszym przypadku, gdzie białko niewłaściwie wykonywało swą funkcję w transporcie jonów potasowych, stwierdzano fenotyp kliniczny rozciągający się od umiarkowanego do poważnego uszkodzenia słuchu, natomiast u nosicieli mutacji niewpływającej na syntezę białka nie stwierdzano ubytków słuchu [35].

Mutacje innych genów

Wyżej wspomniano, że obecnie znamy ponad 160 *loci* i 60 genów związanych z występowaniem niesyndromicznego upośledzenia słuchu. Część z nich występuje bardzo rzadko, ale stopień upośledzenia dla nosicieli może być znaczny [10, 15]. Zestawienie wybranych genów znajduje się w tabeli 2.

Tabela 2. Wybrane częste i rzadkie geny odpowiedzialne za wystąpienie niedosłuchu

Gen	Locus	Chromosom	Produkt białkowy	Uwagi
<i>GJB6</i>	DFNB1	13q12	koneksyna 30	segreguje z <i>GJB2</i>
<i>MYO7A</i>	DFNB2	11q13.5	miozyna	
<i>MYO15A</i>	DFNB3	17p11.2	miozyna 15	
<i>SLC26A4</i>	DFNB4	7q31	pendryna	niedosłuch izolowany + zespół Pendreda
<i>CDH23</i>	DFNB12	10q22.1	kadheryna	niedosłuch izolowany + zespół Ushera
<i>DIAPH1</i>	DFNA1	5q31	aktyna	
<i>MYH7B</i>		20q11.22	łańcuch ciężki miozyny 7	
<i>TMCI</i>	DFNA36	9q13-q21	białko przezbłonowe	
<i>POU3F4</i>	DFN3	Xq21	czynnik transkrypcyjny	



Przykładem zainteresowań badawczych skupionych na roli „rzadkich” genów jest analiza mutacji genu *TMCI*. Zastosowanie sekwencjonowania nowej generacji (*new generation sequencing* – NGS) pozwoliło na wykrycie nowej mutacji p.S320R genu *TMCI*. Identyfikacja tej mutacji, nieopisywanej dotąd w literaturze, pozwoliła na prawidłową interpretację występowania niedosłuchu w czteropokoleniowej polskiej rodzinie [36].

Podobnie celem analizy genu *MYH7B* było wytlumaczenie wystąpienia niedosłuchu u trojga dzieci normalnie słyszących rodziców. Wykryto obecność pojedynczych mutacji w różnych allelach obojga rodziców. Mutacje te nie powodowały efektu fenotypowego, jednak dzieci odziedziczyły obie mutacje i dopiero złożona mutacja genu *MYH7B* działała patogennie, skutkując głębokim niedosłuchem [18].

Dodatkowo w tej samej publikacji przedstawiono wpływ zmiany liczby kopii genu (*copy number variation* – CNV) na fenotyp. Na przykładzie genu *PDXD1* wykazano etniczne zróżnicowanie liczby kopii genu w populacji słyszącej, które różniło się od istniejącego wśród niesłyszących. W ten sposób po raz pierwszy pokazano, że w genetycznie uwarunkowanej głuchocie niekoniecznie musi zaistnieć mutacja określonego genu, lecz nadmiar lub niedobór kopii danego genu może prowadzić do patologii [18].

Zespół badawczy z Tokio zajął się mutacjami *locus* DFNA5 (7p15.3) traktowanym jako gen. Dotychczas opisano obecność trzech patogennych mutacji pomiędzy eksonem 7 i 8 oraz jednej pomiędzy eksonem 8 i 9. W wyniku analizy 65 niespokrewnionych niesłyszących pacjentów u dwóch z nich stwierdzono obecność dużej delecji obejmującej region 41 874 par zasad rozciągający się od eksonu 6 po 9 (włącznie). Delecji takiej nie stwierdzano u osób słyszących. Poszerzenie badań pozwoliło na wykrycie identycznej delecji u Chińczyków i Koreańczyków. Autorzy dedukują, że istnieje efekt założyciela (wspólnego przodka) [37].

Rola *locus* DFNB12, gdzie znajduje gen *CDH23*, w utracie słuchu jest znana od dawna, głównie z racji udziału w zespole Ushera i alternatywnie w niesyndromicznej utracie słuchu. Analizie genetycznej poddano ponad 500 przypadków i wykryto 16 mutacji homozygotycznych lub złożonych, w tym 5 dotąd nieznanymi. Wynik ten wskazuje na wyższy, niż oczekiwano, udział genu *CDH23* w determinacji niesyndromicznego niedosłuchu [38].

Kolejna omawiana publikacja dotyczy *locus* DFNB16 mieszczącego gen *SDTRC* (15q5.3) kodujący stereocyklinę. Analizowano mutacje w grupie 96 niemieckich dzieci niesłyszących (niedosłuch umiarkowany do znacznego). Technika sekwencjonowania Sangera zidentyfikowano 3 mutacje heterozygotyczne i 6 mutacji złożonych. Autorzy wskazują na mutację c.3893A>G jako posiadającą największe znaczenie patogene [39].

Prowadzenie badań nad rolą „rzadkich” genów determinujących niedosłuch wymaga każdorazowo empirycznego wykluczenia udziału genów podstawowych. Dlatego każda analiza tego typu informuje o uzyskaniu negatywnego wyniku odnośnie udziału genu *GJB2* i genów mitochondrialnych.

Drugim wnioskiem wynikającym z tej części jest fakt, że niewykrycie znanych mutacji u osób niesłyszących może oznaczać występowanie innych – o potencjalnym negatywnym efekcie fenotypowym.

Mutacje mitochondrialnego DNA

Niedosłuch związany z mitochondrialnym DNA jest połączony z nadmierną wrażliwością na leki aminoglikozydowe, zwłaszcza gentamycynę. Mutacje mtDNA są częstsze niż genomowego DNA wobec niedoboru syntezy naprawczej DNA w mitochondriach. Mogą one prowadzić do zmian strukturalnych, których następstwem jest mocniejsze wiązanie leków aminoglikozydowych z następczym niedosłuchem. W grę wchodzi 2 geny kodujące 12S rRNA i tRNA^{ser}.

W badaniach własnych określiliśmy populacyjną częstość występowania mutacji w niewyselekcjonowanej grupie Polaków, znajdując 6/500 mutacji genu *12S rRNA* [40]. W 250-osobowej grupie pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie słuchu po uprzednim podaniu gentamycyny, wykryto 21 mutacji. W 9 przypadkach była to znana mutacja m.A1555G determinująca niedosłuch. Z pozostałych po wykluczeniu tych, które występowały także u słyszących, 3 mutacje określono jako potencjalnie patogenne i skierowano do bazy danych MITOMAP [41]. W tej samej grupie zidentyfikowano też mutacje występujące w genie *tRNA^{ser}*. Znalezione jeden wspólny polimorfizm i dwie mutacje. Jedna z nich, mianowicie m.7445A>G, wykazywała słaby efekt patogeniczny [42]. W wyniku przeprowadzonych badań postulowano wykonywanie analizy mutacji mtDNA przed aplikacją gentamycyny w celu identyfikacji osób o zwiększonej wrażliwości na działanie leku.

Podobnie jak w przypadku genomowego DNA pole badań genetycznego podłoża niedosłuchu pozostaje otwarte zarówno w znaczeniu poszukiwania dalszych genów, jak i nowych mutacji w znanych genach.

W 2013 r. opisano mutację m.3291TY>C m.tRNA^{Leu}, którą wykryto u brytyjskiego pacjenta z niedosłuchem. Oznacza to, że należy dodać kolejny gen mitochondrialny, którego mutacje prowadzą do niedosłuchu [43].

Odkrycie nowej mutacji genu *m.12S rRNA* zostało opisane przez hiszpańską grupę badawczą. Wskazówkę o istnieniu mutacji MRPS12 uzyskano poprzez analizę genomów naczelnymi [44].

Nowe spojrzenie na rolę mutacji mtDNA w powstawaniu niedosłuchu rzuciła analiza 107 niespokrewnionych Irańczyków leczonych z powodu niedosłuchu. Poszukiwano mutacji w genach *12SrRNA* i *tRNA^{Ser}*.



Odkryto 20 wariantów sekwencyjnych, w tym 15 miejsc polimorficznych. Najciekawsze jednak było niewystępowanie w tym zestawie mutacji m.1555G, co dowodzi, że ta mutacja, częsta w populacji europejskiej, nie występuje u niesłyszących Irańczyków [45].

Wnioski dotyczące diagnostyki, poradnictwa genetycznego i terapii molekularnej

Obecny stan wiedzy pozwala na prowadzenie diagnostyki molekularnej pod kątem wykrywania zmian struktury genów (mutacje, polimorfizmy, zmienność liczby kopii genu) predestynujących do wystąpienia postnatalnego genetycznego niedosłuchu i predyspozycji do późniejszego wystąpienia tego defektu. Niemniej dynamiczny rozwój molekularnych technik badawczych spowodował, że mamy świadomość niepełności naszej wiedzy. Ograniczenia w jeszcze większym stopniu występują w poradnictwie genetycznym. Na rozmycie korelacji między genotypem a fenotypem dodatkowo wpływa zjawisko nierównomiernej penetracji genu.

Szczegółową analizę stanu rzeczy daje publikacja z 2014 r. [46]. Przedmiotem badań były 24 rodziny z niedosłuchem lub ryzykiem wystąpienia niedosłuchu. Określono genotypy obojga rodziców, wskazano prawdopodobny genotyp przyszłego dziecka i zestawiono go z empirycznie oznaczonym genotypem płodu. Pełną zgodność uzyskano zaledwie w 9/22 (2 odmowy badania prenatalnego) przypadkach, co wyraźnie wskazuje na konieczność dużej ostrożności przy udzielaniu porady genetycznej.

Na modelu mysim wypróbowano protokół terapii genowej. Zastosowano go w odniesieniu do genu *Gjb2* podawanego do kanału ślimaka. U dorosłych myszy uprzednio pozbawionych genu *Gjb2* transfer genu nie spowodował poprawy słuchu, natomiast transfer perinatalny prowadził do odbudowy słuchowych komórek rzęsatych i znacznej poprawy słuchu [47].

Podejmowane są ostatnio próby wykorzystania komórek macierzystych w terapii niedosłuchu [48]. Nadzieję budzi strategia zaproponowana przez Kamiya [49], polegająca na wykorzystaniu komórek mezenchymalnych szpiku kostnego, których zadaniem jest poprawa funkcjonowania fibroblastów ślimaka. Chemotaktyczne białko dla monocytów 1 oraz czynnik 1 otrzymany z komórek podstawnych pomagają w zagnieźdzeniu się komórek macierzystych, co z kolei przy udziale komórek rzęsatych prowadzi do poprawy transportu jonowego warunkującego prawidłowe słyszenie.

Piśmiennictwo

1. Pfister M, Wróbel M. Molecular genetic aspects of hereditary hearing impairment. *Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi* 2005; 4: 13-20.
2. Szyfter W, Wróbel M, Radziszewska-Konopka M, et al. Polish universal neonatal screening program-4 year experience (2003-2006). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 1783-7.
3. Szyfter W, Wróbel M, Szyfter-Harris J, Greczka G. Hearing impairment in Polish infants. *Epidemiology* 2013; 24: 333.
4. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening – a silent revolution. *N Engl J Med* 2006; 354: 2151-64.
5. Lammens F, Verhaert N, Devriendt K, et al. Aetiology of congenital hearing loss: a cohort review of 569 subjects. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 1385-91.
6. Hilgert N, Smith RJH, van Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics. *Mutat Res* 2008; 681: 189-96.
7. Gawęcki W. Lekci otoksykacyjne. *Medycyna po Dyplomie* 2015; 42-6.
8. Bondurand N, Pingault V, Goerich DE, et al. Interaction among SOX10, PAX3 and MITF, three genes altered in Waardenburg syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1907-17.
9. Ječmenica J, Bajec-Opančina A. Genetic hearing impairment. *Childs Nerv Syst* 2015; 31: 515-9.
10. Mahboudi H, Dwabe S, Fradkin M, et al. Genetics of hearing loss: where are we standing now? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 1733-45.
11. Snoecks RL, Huygen PL, Feldmann D, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 945-57.
12. Morton CC. Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system. *Hum Mol Genet* 2001; 11: 1229-40.
13. Crouch RA. Letting the deaf be deaf. Reconsidering the use of cochlear implants in prelingually deaf children. *Hasting Center Rep* 1997; 27: 14-21.
14. Stern SJ, Arnos KS, Murelle L, et al. Attitudes of deaf and hard of hearing subjects towards genetic testing and prenatal diagnosis of hearing loss. *J Med Genetics* 2002; 39: 449-52.
15. Dror AA, Avraham KB. Hearing impairment: a panoply of genes and functions. *Neuron* 2010; 68: 293-308.
16. Raviv D, Dror AA, Avraham KB. Hearing loss: a common disorder caused by many rare alleles. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1214: 168-79.
17. Lenz DR, Avraham KB. Hereditary hearing loss: from human mutation to mechanism. *Hearing Res* 2011; 281: 3-10.
18. Haraksingh RR, Jahanbani FF, Rodriguez-Paris J, et al. Exome sequencing and genome-wide copy number variant mapping reveal novel associations a with sensorineural hereditary hearing loss. *Genomics* 2014; 15: e1155.
19. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997; 387: 80-3.
20. Denoyelle F, Weil D, Maw MA, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 2173-7.
21. Van Laer L, Coucke P, Mueller RF, et al. A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment. *J Med Genetics* 2001; 38: 515-8.
22. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, et al. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1605-9.
23. Najmabadi H, Kahrizi K. Genetics of nonsyndromic hearing loss in the Middle East. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2014; 78: 20126-36.
24. Rothrock CR, Murgia A, Sartorato EL, et al. Connexin 25 35delG does not represent a mutational hotspot. *Human Genet* 2003; 113: 18-23.
25. Ohtsuka A, Yuge I, Kimura S, et al. GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. *Human Genet* 2003; 112: 329-33.
26. Zheng J, Ying Z, Cai Z, et al. GJB2 mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in 1067 Han Chinese subjects with non-syndromic hearing loss. *PLoS One* 2015; 10: e0128691.
27. Sobe T, Yreugde S, Shahin H, et al. The prevalence and expression of inherited connexin 26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss in the Israeli population. *Hum Genet* 2000; 106: 50-7.



28. Baysal E, Bayazit YA, Ceylaner S, et al. GJB2 and mitochondrial A1555G gene mutations in nonsyndromic profound hearing loss and carrier frequencies in healthy individuals. *J Genetics* 2008; 87: 53-7.
29. Abe S, Usami SI, Shinkawa H, et al. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. *J Med Genetics* 2000; 37: 41-3.
30. Morle L, Bozon M, Alloisio N, et al. A novell C202F mutation in the connexin26 gene (GJB2) associate with autosomal dominant isolated hearing loss. *J Med Genetics* 2000; 37: 368-70.
31. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to connexin-26 gene defect: implications for genetic counseling. *Lancet* 1999; 353: 1298-303.
32. Franze A, Caravelli A, Di Leva F, et al. Audiometric evaluation of carriers of the connexin 26 mutation 35delG. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 921-4.
33. Yoshikawa S, Kawano A, Hayashi C, et al. The clinical features of patients with the homozygous 235delC and the compound-heterozygous Y136X/G45E of the GJB2 mutations (connexin 26) in cochlear implant recipients. *Auris Nasus Larynx* 2011; 38: 444-9.
34. Erbe CE, Harris KC, Runge-Samuelson CL, et al. Connexin 26 and connexin 30 mutations in children with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope* 2004; 114: 607-11.
35. Apps SA, Rankin WA, Kurmis AP. Connexin 26 mutations in autosomal recessive deafness disorders: a review. *Int J Audiology* 2007; 46: 75-81.
36. Hassan MA, Shah AA, Szmida E, et al. A TMC1 (transmembrane channel-like 1) mutation (p.S320R) in a Polish family with hearing impairment. *J Appl Genet* 2015; 56: 311-6.
37. Nishio A, Noguchi Y, Sato T, et al. A DFNA5 mutation identified in Japanese families with autosomal dominant hereditary hearing loss. *Ann Hum Genet* 2014; 78: 83-91.
38. Mizutari K, Mutai H, Namba K, et al. High prevalence of CDH23 mutations in patients with congenital high-frequency sporadic or recessively inherited hearing loss. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: e60.
39. Vona B, Hofrichter MA, Neuner C, et al. DFNB16 is a frequent cause of congenital hearing impairment: implementation of STRC mutation analysis in routine diagnostics. *Clin Genet* 2015; 87: 49-55.
40. Rydzanicz M, Wróbel M, Cywińska K, et al. Screening of general Polish population for deafness-associated mutations in mitochondrial 12SrRNA and tRNA Ser(UCN) genes. *Genetic Testing Molec Biomarkers* 2009; 13: 167-72.
41. Rydzanicz M, Wróbel M, Pollak A, et al. Mutation analysis of mitochondrial 12S rRNA gene in Polish patients with non-syndromic and aminoglycoside-induced hearing loss. *Bioch Bioph Res Commun* 2010; 395: 116-21.
42. Rydzanicz M, Cywińska K, Wróbel M, et al. The contribution of the mitochondrial COI/tRNA(Ser(UCN)) gene mutations to non-syndromic and aminoglycoside-induced hearing loss in Polish patients. *Molec Genet Metab* 2011; 104: 153-9.
43. Yarham JW, Blakely EL, Alston CL, et al. The m.3291T>C mt-tRNA(Leu(UUR)) mutation is definitely pathogenic and causes multisystem mitochondrial disease. *J Neurol Sci* 2013; 325: 165-9.
44. Emperador S, Pacheu-Grau D, Bayona-Bafaluy MP, et al. An MRPS12 mutation modifies aminoglycoside sensitivity caused by 12S rRNA mutations. *Front Genet* 2015; 5: e469.
45. Dowlati MA, Derakhshandeh-Peykar P, Houshmand M, et al. Novel nucleotide changes in mutational analysis of mitochondrial 12SrRNA gene in patients with nonsyndromic and aminoglycoside-induced hearing loss. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 2689-95.
46. Yin A, Liu C, Zhang Y, et al. Genetic counseling and prenatal diagnosis for hereditary hearing loss in high-risk families. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78: 1356-9.
47. Iizuka T, Kamiya K, Gotoh S, et al. Perinatal Gjb2 gene transfer rescues hearing in a mouse model of hereditary deafness. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 3651-61.
48. Pau H. Gene and stem cell therapy in peripheral sensorineural hearing loss. *ENT News* 2006; 15: 545-6.
49. Kamiya K. Inner ear cell therapy targeting hereditary deafness by activation of stem cell homing factors. *Front Pharmacol* 2015; 6: e2.

Adres do korespondencji:

prof. Krzysztof Szyfter
Instytut Genetyki Człowieka PAN
ul. Strzeszyńska 32
60-479 Poznań
e-mail: szyfkris@man.poznan.pl

