

Poszukiwanie genetycznego uwarunkowania niedosłuchu – doświadczenia własne

Genetic background of hearing impairment – Poznan experience

Małgorzata Rydzanicz¹, Maciej Wróbel², Krzysztof Szyfter^{1,2}, Witold Szyfter²

¹Institut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

²Katedra Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Poszukiwania genetycznego podłoża niedosłuchu doprowadziły do zidentyfikowania ponad 80 genów. Wśród nich główną rolę odgrywają gen *GJB2* z mutacją *35delG* na czole, będącą najczęstszą przyczyną głuchoty izolowanej, oraz gen *12SrRNA* i mutacja *A1555G* związane z niedosłuchem izolowanym i zwiększoną wrażliwością na aminoglikozydy. Poniższe opracowanie przedstawia zakres i wyniki badań nad wspomnianymi genami, realizowanych w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Słowa kluczowe: niedosłuch izolowany, czynnik genetyczny, mutacje DNA, diagnostyka molekularna.

Abstract

There are more than 80 genes associated with sensorineural hearing loss identified and described in the literature. Among them, *GJB2* gene with mutation *35delG* and mitochondrial gene *12SrRNA* with mutation *A1555G* are recognized to be the most frequent and important in the aetiology of congenital non-syndromic hearing loss and hearing impairment related to aminoglycosides treatment. This review presents data and outcomes on studies conducted at the Otolaryngology and Oncological Laryngology Department at Poznan University of Medical Sciences.

Key words: non-syndromic hearing loss, genetic factor, DNA mutation, molecular diagnostic.

(*Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi* 2011; 2: 17–23)

Wstęp

Problem głuchoty i niedosłuchu dotyczy wg danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) ok. 4% populacji świata (*WHO Media Center – Deafness and hearing impairment, Fact sheet N 300, April 2010*). Należy pamiętać, że niedosłuch to nie tylko zaburzenie komunikacji werbalnej. Brak odpowiedniej stymulacji akustycznej we wczesnych okresach życia dziecka może doprowadzić do zaburzeń rozwoju psychofizycznego. Z tego względu wczesna diagnostyka, interwencja, a przede

wszystkim profilaktyka to kluczowe elementy w walce z tym kalectwem.

W Polsce wczesna diagnostyka realizowana jest przez Program Powszechnych Przesiewowych Badań Słuchu u Noworodków (PPPBSuN), którym od 2002 r. objęto już populację ponad 3 mln noworodków. W 2009 r. Fundacja Wielka Orkiestra Świątecznej Pomocy, dzięki której możliwe było wdrożenie programu w całej Polsce i która nadal uczestniczy w jego realizacji, przekazała koordynację medyczną PPPBSuN Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej



Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Analizy statystyczne wykazały, że dzięki prowadzonym badaniom skriningowym zidentyfikowano niedosłuch u ponad 9 tys. dzieci. Dane z lat 2003–2006 wskazują na występowanie głębokiego upośledzenia słuchu u 0,2% noworodków wymagających interwencji, m.in. w postaci protezowania aparatami słuchowymi bądź leczenia operacyjnego [1].

Równoległe z koordynacją PPPBSuN zespół Kliniki Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu realizuje program leczenia chirurgicznego niedosłuchów i głuchoty z wykorzystaniem m.in. systemu implantów na przewodnictwo kostne (BAHA) [2] oraz implantów ślimakowych, pniowych [3] i hybrydowych.

Doświadczenie kliniczne zespołu w diagnozowaniu oraz leczeniu uszkodzeń słuchu pozwoliło na naturalną ewolucję zainteresowań i wprowadzenie prac badawczych związanych z poszukiwaniem przyczyn problemów ze słuchem. Szacuje się, że ok. 50–70% przypadków niedosłuchu ma uwarunkowanie genetyczne. Dlatego zdecydowano się na podjęcie badań poznawczych nad molekularnym i genetycznym podłożem wad słuchu, które oparto na współpracy z Instytutem Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu. W dalszym etapie nawiązano także współpracę z placówkami Uniwersytetu w Tybindze w Niemczech.

Genetyka słuchu – stan wiedzy

Badania nad genetycznym uwarunkowaniem niedosłuchu podjęto na początku lat 90. XX wieku. Badawczo użyteczny okazał się podział na niedosłuch występujący w zespołach wad oraz niedosłuch izolowany, ponieważ w tym ostatnim przypadku analiza zmierzająca do powiązania genotypu z fenotypem z założenia jest bardziej jednoznaczna. Obecny stan wiedzy daje okazję do kilku ciekawych uogólnień. Po pierwsze, badając rodziny z niedosłuchem, można było wskazać, że w przypadku niedosłuchu izolowanego w grę wchodzi wszystkie typy dziedziczenia, a więc autosomalny recesywny (najczęstszy), autosomalny dominujący, związany z chromosomem płciowym X oraz dziedziczenie mitochondrialne. Łącznie zidentyfikowano ponad 80 genów, których defekty powiązano z określonymi typami niedosłuchu izolowanego oraz większą liczbę *loci* genowych, co do których istnieje dowód doświadczalny na powiązanie z niedosłuchem, ale konkretny gen nie został jeszcze zidentyfikowany (The Hereditary Hearing loss Homepage <http://hereditaryhearingloss.org>). Dobra koordynacja badań doprowadziła do przyjęcia jednolitego nazewnictwa niedosłuchów uwarunkowanych genetycznie: *DFNB* + *numer* (*DeafNess* – głuchota) oznacza niedosłuch dziedziczny autosomalnie recesywnie, przy czym numer to kolejne zidentyfikowane *loci* lub gen, *DFNA* + *numer*

– to niedosłuch dziedziczny autosomalnie dominujący, a *DFNX* + *numer* – niedosłuch sprzężony z chromosomem X. Geny powiązane z niedosłuchem nie tworzą zgrupowania i tym samym nie zajmują żadnego wyróżnionego miejsca na chromosomie lub chromosomach człowieka, lecz są rozrzucone w całym diploidalnym garniturze chromosomowym.

Należy podkreślić, że ten sam obraz kliniczny niedosłuchu (fenotyp – wiek wystąpienia niedoboru słuchu, jego głębokość, częstotliwość niesłyszalnych dźwięków, progresywność lub jej brak, typ dziedziczenia) może być wynikiem mutacji różnych genów (tzw. zjawisko heterogenności) [4–6]. Mutacja tego samego, pojedynczego genu może jednak doprowadzać do ujawnienia się niedosłuchu o różnym charakterze (tzw. zjawisko plejotropii). Dobrą ilustracją takiej zmienności jest otoskleroza. Wyniki badań wskazują tutaj na współdziałanie kilku genów [7, 8], dodatkowo modyfikowanych działaniem czynnika środowiskowego (np. wirus odry [9]). Również w przypadku nagłej utraty słuchu postulowano udział kilku genów [10].

Genetyka niedosłuchu 2-krotnie była przedmiotem własnych prac poglądowych [11, 12] adresowanych do różnych odbiorców.

Rola genu *GJB2*

Poszczególne geny odpowiedzialne za niedosłuch przyczyniają się do tego schorzenia w zróżnicowanym stopniu. Okazało się, że najczęstszą przyczyną niedosłuchu izolowanego determinowanego genetycznie jest dysfunkcja genu *GJB2* zlokalizowanego w *locus* *DFNB1A*, które zmapowano w regionie chromosomowym 13q11-2. Białkiem kodowanym przez gen *GJB2* jest koneksyna 26 odpowiedzialna za tworzenie kanałów tzw. połączeń szczelinowych, umożliwiających recyrkulację jonów potasowych w obrębie narządu Cortiego, biorących bezpośredni udział w depolaryzacji komórek rzęsatych [12, 13]. Ustalono, że najczęstszą mutacją w tym genie jest homozygotyczna delecja guaniny 35delG, która warunkuje niedosłuch bądź głuchotę dziedziczone w sposób autosomalny recesywny.

Wobec doniesień o identyfikacji dalszych mutacji i miejsc polimorficznych w tym genie podjęto szersze badania populacyjne. W zespole koordynowanym przez van Campa (Antwerpia, Belgia) oceniono materiał genetyczny pochodzący od 1531 osób z 16 krajów. Zdecydowanie najczęstszą mutacją była 35delG, ale łącznie w badanym materiale wykryto 83 różne zmiany w sekwencji *GJB2*, z których część pozostawała bez wpływu na niedobór słuchu. Jednocześnie część mutacji, które powiązano z niedosłuchem, nie przyczynia się do tak silnego ubytku słuchu jak powodowane przez 35delG [14]. Wyniki badań populacyjnych oraz wiele doniesień na temat takich populacji, jak japońska, chińska, izraelska, palestyńska, marokańska, austriacka,



włoska, potwierdziły powszechność występowania mutacji 35delG u osób z niedosłuchem, chociaż udział tej mutacji w grupach niesłyszących był różny w różnych grupach etnicznych. W Japonii za niedosłuch odpowiadała głównie mutacja 235delC genu *GJB2* [15, 16]. Duża częstość występowania i rozległość przeprowadzonych badań pozwoliły na stwierdzenie, że mutacja 35delG pojawiła się wcześniej w rozwoju ewolucyjnym człowieka, najpewniej w Basenie Morza Śródziemnego i dlatego częściej występuje w rasie kaukaskiej i arabskiej [14, 17]. Postuluje się, że mutacja 35delG pochodzi od jednego, wspólnego przodka żyjącego ok. 10 000 lat temu [18].

Z klinicznego punktu widzenia manifestacja fenotypowa następstw mutacji 35delG tworzy dosyć niejednorodny obraz, co częściowo tłumaczy współdziałanie z innymi genami i mutacjami oraz tzw. efekt penetracji genu. Większość autorów jest zgodna, że mutacji 35delG można przypisać następującą charakterystykę niedosłuchu: schorzenie izolowane, defekt czuciowo-nerwowy, wystąpienie prelingwalne, ubytek słuchu średnio ciężki do głębokiego dotyczący wszystkich częstotliwości, raczej nieprogressywny [14, 19, 20].

Udział mutacji 35delG w niedosłuchu wykrywanym w badaniach własnych nie stanowił znaczącego problemu badawczego. Dane na temat występowania tej mutacji u niesłyszących pacjentów z Polski istniały już w piśmiennictwie [14, 21]. W niewielkiej grupie 102 niesłyszących pacjentów udział mutacji genu *GJB2* w kształtowaniu fenotypu klinicznego oszacowano na 40%. Ponadto mutacja 35delG stanowiła 88% wszystkich wykrytych zmian w genie *GJB2* [21], dlatego zainteresowała nas grupa pacjentów niesłyszących poddanych implantacji w Klinice Otolaryngologii UM w Poznaniu. Pacjenci ci zostali wcześniej dokładnie przebadani pod względem audiologicznym. Z krwi obwodowej pacjenta izolowano DNA. Następnie za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) namnażano fragment zawierający gen *GJB2* i zidentyfikowano zmiany w sekwencji genu, wykorzystując analizę polimorfizmu konformacji pojedynczych nici (SSCP) jako metodę przesiewową. Mutację potwierdzano poprzez sekwencjonowanie DNA. Mutację 35delG w postaci homozygotycznej wykryto u 42,9% z 21 niesłyszących, natomiast heterozygotycznymi nosicielami 35delG było 29,4% z 17 słyszących członków rodzin pacjentów [22]. Uzyskane wyniki, zgodne z innymi analizami przeprowadzonymi na materiale polskim [14, 21], dowodzą częstego występowania omawianej mutacji u polskich pacjentów. Kolejnym wnioskiem jest to, że tylko mutacja w układzie homozygotycznym daje efekt fenotypowy, podczas gdy heterozygotyczni nosiciele mutacji 35delG zachowują słuch [22].

Podjęto także zagadnienie skuteczności rehabilitacji po dokonaniu wszczepu ślimakowego w zależności od

tła rozpoznanego genetycznie. Grupę 51 rehabilitowanych pacjentów podzielono na homozygoty w zakresie mutacji 35delG i osoby wolne od tego defektu genetycznego. Wykazano, że pierwszy etap rehabilitacji przebiegał sprawniej u pacjentów z mutacją 35delG. Z czasem jednak różnice zanikały i postęp rehabilitacji był porównywalny w obu grupach [23]. Do podobnych wyników i wniosków doszli badacze z Wielkiej Brytanii, porównujący percepcję dźwięku i ograniczenia kształtowania mowy u pacjentów, u których przeprowadzono zabieg wszczepu ślimakowego [24].

Zagadnieniem mutacji 35delG nie zajmowano się dalej jako odrębnym tematem, ale każdorazowo istniała konieczność testowania występowania tej mutacji do prawidłowej oceny znaczenia innych badanych mutacji i polimorfizmów DNA. Przedmiotem osobnego opracowania stały się zagadnienia metodyczne, trudności i problemy występujące podczas rozpoznawania genetycznie uwarunkowanego upośledzenia słuchu. Przedstawiono niejednoznaczność czynników genetycznych, współistnienia i współdziałania wielu genów oraz ich zróżnicowanej ekspresji, co zdecydowanie wpływa negatywnie na ocenę korelacji genotyp – fenotyp i tym samym utrudnia, a czasami wręcz uniemożliwia postawienia diagnozy genetycznej [25].

Mitochondrialny DNA

Mitochondria są organellami komórkowymi, których podstawowym zadaniem jest wytwarzanie energii w postaci adenozyntrofosforanu (ATP), powstającego w procesie oksydacyjnej fosforylacji. Specyfika funkcji mitochondrów oraz autonomia w obrębie komórki zapewniona przez otoczenie tych organelli podwójną błoną cytoplazmatyczną wymagają również własnego aparatu genetycznego. Stanowi go mitochondrialny DNA (mtDNA) pozostający poza genomowym DNA i odpowiadający zaledwie 0,0005% genomowego DNA.

Mitochondrialny DNA występuje w postaci kolistej, dwuniciowej cząsteczki o długości 16 569 par zasad. Z powodu różnicy składu nukleotydowego obu nici rozróżnia się nić ciężką (H) i lekką (L). Informację genetyczną zawartą w mtDNA stanowi 28 genów występujących w nici ciężkiej i 9 w nici lekkiej. Trzyście z tych genów koduje białka biorące udział w procesie fosforylacji oksydacyjnej, a pozostałe zapewniają ekspresję białek mitochondrialnych. Przyjmuje się, że dziedziczenie cech kodowanych przez mtDNA przenoszone jest wyłącznie w linii matczynej, co zdecydowanie różni się od mendlowskiego modelu dziedziczenia obowiązującego w przypadku genomowego DNA.

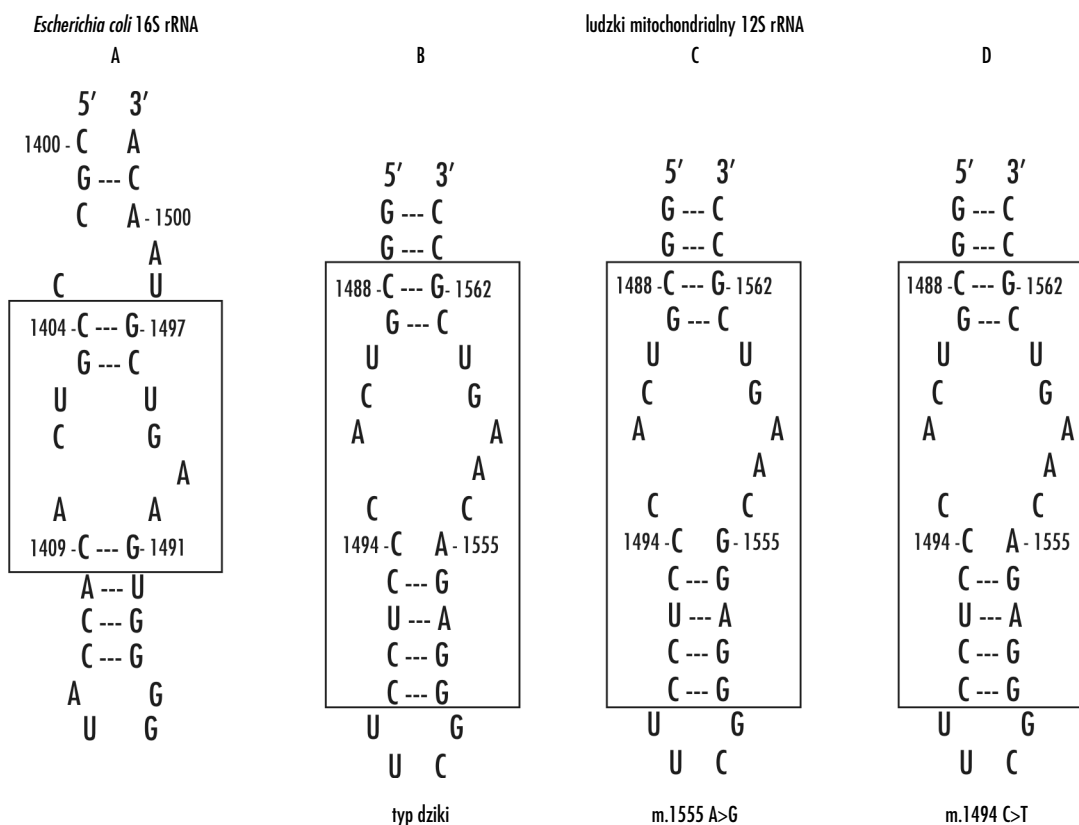
Właśnie matczyne typ dziedziczenia występujący u części osób z niedosłuchem już wcześniej zwrócił uwagę na mtDNA jako nośnik defektów genetycznych.



Punktem wyjścia do badań były wielopokoleniowe rodziny pochodzące z Izraela (rodzina arabska) oraz Nowej Zelandii, w których niedosłuch był dziedziczny wyłącznie w linii żeńskiej [26]. Analiza całej sekwencji mtDNA pozwoliła na wskazanie tzw. gorących miejsc mutacji, które warunkują niedosłuch. Charakterystyczną cechą mutacji w mtDNA jest duża niejednorodność objawów klinicznych, czego odzwierciedleniem są obserwowane u nosicieli tej samej zmiany różnice w czasie ujawnienia się wady, stopniu upośledzenia słuchu czy jego progresji. Co więcej, obecność mutacji nie jest jedynym czynnikiem determinującym manifestację fenotypu klinicznego, ponieważ wśród nosicieli tej samej zmiany są osoby nieobciążone wadą słuchu. Liczne badania wskazują na to, że poziom penetracji mutacji modulowany jest przez dodatkowe czynniki, takie jak oddziaływanie genów jądrowych, haplotyp mitochondrialny czy wpływ czynników środowiskowych. Spośród zmian identyfikowanych w mtDNA uwagę zwróciły punktowe mutacje A1555G i C1494T wykryte w genie *12S rRNA*. W tym przypadku nie tyle oczekiwano determinacji niedosłuchu *per se*, lecz skojarzono ją z występowaniem niedosłuchu po wcześniejszym leczeniu innych schorzeń lekami aminoglikozydowymi. Częstość występowania substy-

tucji m.1555 A>G u pacjentów z niedosłuchem w różnych populacjach szacuje się w przedziale 0,5–27%, a różnice w dystrybucji mają wyraźny związek z przynależnością rasową. Występowanie substytucji C1494T wydaje się natomiast ograniczone do populacji azjatyckich. Próbę wyjaśnienia molekularnego mechanizmu wrażliwości na ototoksyczne uszkodzenia słuchu u nosicieli mutacji w genie *12S rRNA* opiera się na podobieństwie do przeciwbakteryjnego działania antybiotyków aminoglikozydowych i lokalizacji mutacji w wysoce zakonserwowanym ewolucyjnie regionie cząsteczki *12S rRNA*. Mutacje powodują powstanie dodatkowych wiązań i zmieniając tym samym strukturę przestrzenną cząsteczki 12S rRNA, upodabniają ją do bakteryjnej cząsteczki 16S rRNA, która jest miejscem oddziaływania antybiotyków aminoglikozydowych (ryc. 1).

Przedmiotem pierwszej publikacji dotyczącej tego zagadnienia było określenie częstości występowania mutacji 1555A→G w grupie polskich pacjentów z niedosłuchem i porównanie z innymi populacjami śródwojewódzkimi, co było możliwe dzięki włączeniu się w badania koordynowane w Tybindze (Niemcy). Wykazano, że mutacja 1555A→G występuje u niesłyszących z Niemiec, Węgier i Polski odpowiednio u 0,7%, 1,8% i 2,4% osób. Mutację tę identyfikowano



Ryc. 1. Schemat fragmentu struktury II-rzędowej cząsteczki 16S rRNA *Escherichia coli* i ludzkiego 12S rRNA. W ramkach zaznaczono miejsce integracji antybiotyku aminoglikozydowego do cząsteczki 16S rRNA *E. coli* (A) i ludzkiego 12S rRNA (B–D). Schemat B odpowiada strukturze II-rzędowej 12S rRNA z prawidłową sekwencją DNA (typ dziki), podczas gdy C i D z mutacją, odpowiednio m.1555 A>G i m.1494 C>T



także w odpowiednio mniejszym odsetku w populacji kontrolnej, co potwierdza zjawisko zmniejszonej penetracji i fakt, że współdziałanie czynnika zewnętrznego (stosowanie ototoksycznych leków aminoglikozydowych) i czynnika genetycznego determinuje pojawienie się fenotypu klinicznego [28].

Kwestia częstości występowania mutacji mtDNA w populacji ogólnej służącej za grupę kontrolną dla pacjentów z niedosłuchem wymagała poszerzenia badań [29]. Analizę występowania mutacji w genach mitochondrialnych *12S rRNA* i *tRNA^{Ser(UCN)}* przeprowadzono na materiale pochodzącym od 500 niespokrewnionych osób reprezentujących populację polską. W analizowanych genach wykryto dla genu *12S rRNA* trzy mutacje powiązane z niedosłuchem, mianowicie A827G, T961C i A1555G, a w genie *tRNA^{Ser(UCN)}* mutację G7444A aż w 8 przypadkach. Częste występowanie ostatniej mutacji może sugerować jej niepatogenny charakter w populacji polskiej. Kilka innych wykrytych zmian struktury obu genów można potraktować jako polimorfizm bez następstw patogennych. Wyjątek może stanowić mutacja T669C, potencjalnie patogenna. Badania populacyjne pozwoliły na wykrycie czterech nowych mutacji genu *12S rRNA*: T689C (1/500), A751G (1/500), 1139 delA (92/500) i C1556T (1/500), nieopisywanych dotąd w bazach danych. Informację tę zgłoszono do *Human Mitochondrial Genome Database*, gdzie zostały włączone i można je odnaleźć pod <http://www.mitomap.org>.

Ponieważ jedną z głównych konkluzji wcześniejszej pracy było wskazanie genu *12S rRNA* jako najsilniej powiązanego z genetycznym uwarunkowaniem niedosłuchu, badaniami objęto 250 pacjentów z niedosłuchem izolowanym [30, 31]. W tej grupie znajdowało się 128 pacjentów leczonych wcześniej lekami aminoglikozydowymi i 29, u których stwierdzono niedosłuch dziedziczny w linii żeńskiej (ryc. 2.).

Do celów porównawczych dobrano grupę kontrolną złożoną z 250 osób, w tym 134 pacjentów leczonych wcześniej aminoglikozydami, u których jednak nie wystąpił niedosłuch. Wszystkie przypadki były wstępnie analizowane pod kątem wykluczenia mutacji 35delG genu *GJB2*, o czym wspomiano wyżej.

W grupie pacjentów z niedosłuchem zidentyfikowano 21 wariantów sekwencyjnych, z których najliczniejszą grupę stanowiła mutacja A1555G *12S rRNA*. Wśród nosicieli tej mutacji obserwowano zróżnicowany niedosłuch, od umiarkowanego po ciężki. W 7 na 9 przypadków potwierdzono wcześniejsze leczenie aminoglikozydami. W 3 przypadkach nosicielstwa tej mutacji wykazano dziedziczne występowanie niedosłuchu. Dla 3 innych wykrytych mutacji (T669C, A827G, 961delT+C) prawdopodobny wydaje się ich patogenny charakter ze wskazaniem na T669C, którą to mutację wykryto u 3 pacjentów poprzednio otrzymujących aminoglikozydy.

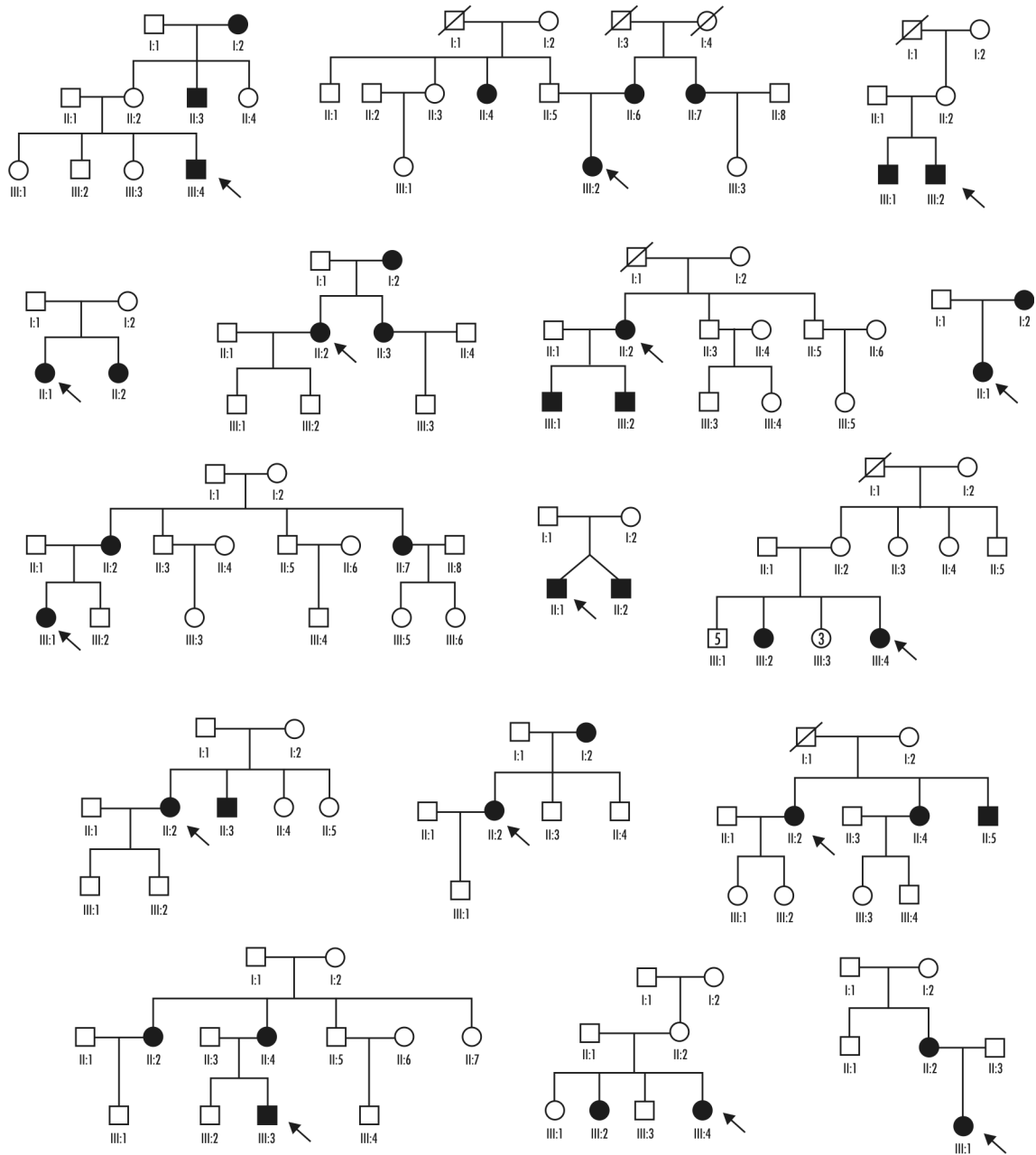
Innym podejściem do zrozumienia funkcjonalnych skutków wystąpienia mutacji w genie *12S rRNA* były doświadczenia na poziomie komórkowym. Z materiału otrzymanego od osób niesłyszących z mutacją T669C genu *12S rRNA* wyprowadzono 8 komórkowych linii limfoblastycznych transformowanych wirusem Epstein-Barr. Linie te hodowano w warunkach standardowych oraz w obecności różnych stężeń streptomycyny, gentamycyny i paromycyny. Porównano kinetykę wzrostu komórek, stosując jako układ odniesienia linie wyprowadzone od dawców, którzy nie mieli mutacji T669C. Stwierdzono zmniejszenie kinetyki wzrostu komórek po podaniu aminoglikozydów w liniach wyprowadzonych z materiału dawców – nosicieli mutacji T669C – w porównaniu z liniami o prawidłowej sekwencji genu *12S rRNA*. Obserwacja ta stanowi częściowe potwierdzenie patogenego charakteru mutacji T669C. Wyniki znajdują się w fazie przygotowania do druku (Rydzanicz i wsp.).

Próbie oceny łącznego występowania dwóch najczęstszych mutacji, czyli genomowej 35delG w genie *GJB2* i mitochondrialnej A1555G w genie *12S rRNA*, podjęto, badając 97 niesłyszących w odniesieniu do 67 osób zdrowych z grupy kontrolnej. Badanie nie powiodło się, ponieważ w grupie niesłyszących nie zidentyfikowano żadnego przypadku mutacji A1555G [32].

Podobne podejście badawcze zastosowano do opisu wpływu mutacji genu mitochondrialnego *tRNA^{Ser(UCN)}*. Zidentyfikowano tylko trzy warianty sekwencyjne, z których C7476T stanowił miejsce polimorficzne, gdyż występował zarówno u osób niesłyszących, jak i w grupie kontrolnej, natomiast mutacjami były G7444A (wykryta u 4 z 250 badanych) oraz A7445G (wykryta u 1 z 250 badanych). Tę ostatnią zidentyfikowano u pacjenta z postępującym umiarkowanym niedosłuchem po podaniu gentamycyny w wieku 2 lat. Obraz kliniczny w przypadku nosicielstwa mutacji G7444A był natomiast niejednorodny, obejmował niedosłuch od umiarkowanego do ciężkiego. U 2 nosicieli G7444A stwierdzono rodzinne obciążenie niedosłuchem, ale rodowód wskazywał na niepełną penetrację genu. U 1 z pacjentów równolegle występowała mutacja A1555G genu *12S rRNA*. Ostatecznie w publikacji [33] postuluje się patogenny charakter mutacji A7445G ze względu na podniesienie wrażliwości na leki aminoglikozydowe.

Końcowym wnioskiem z tej serii badań jest zalecenie przeprowadzenia testów genetycznych nakierowanych na wykrywanie opisanych mutacji, gdyż przynajmniej część z nich powoduje wzrost ryzyka wystąpienia niedosłuchu. Wydłużanie czasu stosowania antybiotyków aminoglikozydowych oraz przekraczanie zalecanych dawek stanowi odrębny czynnik ryzyka, ale u nosicieli mutacji powoduje wystąpienie niedosłuchu polekowego z większym prawdopodobieństwem przy zachowaniu dawek terapeutycznych.





Ryc. 2. Wybrane rodowody rodzin ze stwierdzonym rodzinnie niedosłuchem czuciowo-nerwowym. Symbolem wypełnionym na czarno oznaczono osoby z niedosłuchem, bez wypełnienia – osoby ze słuchem prawidłowym. Przekreślenie symbolu oznacza osobę już nieżyjącą. Strzałką oznaczono probanta

Wniosek taki zawarto również w pracach przeglądowych omawiających wyniki uzyskane w licznych laboratoriach i klinikach [34, 35].

Podsumowanie

Artykuł miał na celu przedstawienie badań własnych w zakresie genetyki niedosłuchu na tle piśmiennictwa. Oczywiście zagadnienie genetyki niedosłuchu

jest znacznie szersze niż zakres podjętych badań. Liczba zarówno genów odpowiedzialnych odrębnie lub we współdziałaniu z innymi czynnikami, jak i jednostek chorobowych w obrębie zaburzeń słuchu przekracza ramy niniejszego opracowania. Przykładowo, nie udało się dotąd jednoznacznie wskazać genu lub genów odpowiedzialnych za wystąpienie *presbycusis*, a sugestie związane z dysfunkcją genów regulujących proces apoptozy wydają się niewystarczające [36]. Problema-



tyka genetycznych uwarunkowań niedosłuchu pozostaje wciąż atrakcyjna dla badań mających perspektywę rozwinięcia zastosowań klinicznych. Istnieje metodyka badań genetycznych, która może poprzedzać leczenie preparatami aminoglikozydowymi, aby wykluczyć z terapii osoby genetycznie predysponowane do uszkodzenia słuchu po ich zastosowaniu.

Piśmiennictwo

- Szyfter W, Wróbel M, Radziszewska-Konopka M, et al. Polish universal neonatal hearing screening program – 4-year experience (2003-2006). *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2008; 72: 1783-7.
- Wróbel M, Szyfter W. Protezowanie niedosłuchów w oparciu o system BAHA? *Post Chirurgii Głowy Szyi* 1/2009, 1-9.
- Szyfter W, Pruszczyk A, Kawczyński M, Karlik M. Poznański program leczenia głuchoty metodą wszczepów ślimakowych – 10 lat doświadczeń. *Otolaryngol Pol* 2004; 58: 37-43.
- Eisen MD, Ryugo DK. Hearing molecules: contributions from genetic deafness. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 566-80.
- Bitner-Glindzic M. Hereditary deafness and phenotyping in humans. *Br Med Bull* 2002; 63: 73-94.
- Willems PJ. Genetic causes of hearing loss. *N Engl J Med* 2010; 342: 1101-9.
- Stankovic KM, McKenna MJ. Najnowsze badania nad otosklerozą. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14: 347-51.
- Markou K, Goudakos J. An overview of the etiology of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 25-35.
- Niedermeier HP, Arnold W. Etiopathogenesis of otosclerosis. *ORL* 2002; 64: 114-9.
- Capacio P, Ottaviani F, Cuccarini V, et al. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope* 2007; 117: 547-51.
- Szyfter K, Szyfter W. Genetyka niedosłuchu. W: Na pograniczu chemii i biologii. Koroniak H, Barciszewski J (red.). t. IV, Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2000; 323-39.
- Pfister M, Wróbel M. Molecular genetic aspects of hereditary hearing impairment. *Post Chir Głowy Szyi* 2005; 2: 13-20.
- Goodenough DA, Paul DL. Beyond the gap: functions of unpaired connexon channels. *Nature Res* 2003; 4: 285-94.
- Snoeckx RL, Huygen PLM, Feldman D, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Human Genet* 2005; 77: 954-7.
- Ohtsuka A, Yuge I, Kimura SH, et al. GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. *Hum Genet* 2003; 112: 329-33.
- Abe S, Usami SI, Shinkawa H, et al. Prevalent 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. *J Med Genet* 2000; 37: 41-3.
- Denoyelle F, Weil D, Maw MA, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 3-delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum Mol Genet* 1997; 12: 2173-7.
- Van Laver L, Coucke P, Mueller RF, et al. A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment. *J Med Genet* 2001; 38: 515-8.
- Murgia A, Orzan E, Polli R, et al. Cx26 deafness: mutation analysis and clinical variability. *J Med Genet* 1999; 36: 829-32.
- Franze A, Caravelli A, DiLeva F, et al. Audiometric evaluation of carriers of the connexin 26 mutation 35delG. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 921-25.
- Wiszniewski W, Sobieszczkańska-Radoszewska L, Nowakowska-Szyrwińska E, et al. High frequency of GJB2 gene mutations in Polish patients with prelingual nonsyndromic deafness. *Genet Test* 2001; 5: 147-8.
- Szyfter W, Pruszczyk A, Zenner HP, et al. Próba identyfikacji najczęstszych mutacji genowych odpowiedzialnych za głuchotę izolowaną u pacjentów niesłyszących zaopatrzonych w implant ślimakowy. *Otolaryngol Pol* 2001; 55: 79-84.
- Wróbel M, Magierka-Krzysztoń M, Szyfter K, et al. Comparison of rehabilitation results in deaf patients with and without genetically related hearing loss. *Cochlear Implants Int* 2008; 9: 132-42.
- Sinnathuray AR, Toner JG, Geddis A, et al. Auditory perception and speech discrimination after cochlear implantation in patients with connexin 26 (GJB2) gene-related deafness. *Otol Neurotol* 2004; 25: 930-4.
- Wróbel M, Szyfter W, Szyfter K. Rozpoznanie genetycznie uwarunkowanego upośledzenia słuchu – trudności i problemy. *Otolaryngol Pol* 2004; 58: 791-5.
- Fischel-Ghodsian N, Prezent TR, Steward IA, Maw M. Mitochondrial mutation associated with nonsyndromic deafness. *Am J Otolaryngol* 1995; 16: 403-8.
- Kupka S, Toth T, Wróbel M, et al. Mutation A1555G in the 12S rRNA gene and its epidemiological importance in German, Hungarian and Polish patients. *Hum Mutat* 2002; 19: 308-9.
- Rydzanicz M, Wróbel M, Cywińska K, et al. Screening of the general Polish population for deafness-associated mutations in mitochondrial 12S rRNA and tRNA^{Ser}(UCN) genes. *Genet Test Mol Biomark* 2009; 13: 167-72.
- Rydzanicz M, Wróbel M, Pollak A, et al. Mutation analysis of mitochondrial 12S rRNA gene for deafness-associated mutations in Polish patients with non-syndromic and aminoglycoside-induced hearing loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 395: 116-21.
- Rydzanicz M. Identyfikacja mutacji w mitochondrialnym genie 12S rRNA u osób z niedosłuchem po leczeniu antybiotykami aminoglikozydowymi. *Otolaryngol Pol* 2011, 65: 297-9.
- Baysal E, Bayazit Y, Ceylaner S, et al. GJB2 and mitochondrial A1555G gene mutations in nonsyndromic profound hearing loss and carrier frequencies in healthy individual. *J Genet* 2008; 87: 53-7.
- 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. *Mol Genet Metabol* 2011, 104: 153-9.
- Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial deafness. *Ear Hear* 2003; 24: 303-13.
- Kakota H, Petersen MB, Willems PJ. Mitochondrial deafness. *Clin Genet* 2007; 71: 379-91.
- Bovo R, Ciorba A, Martini A. Environmental and genetic factors in age-related hearing impairment. *Aging Clin Exp Res* 2011; 23: 3-10.

Adres do korespondencji:

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

