



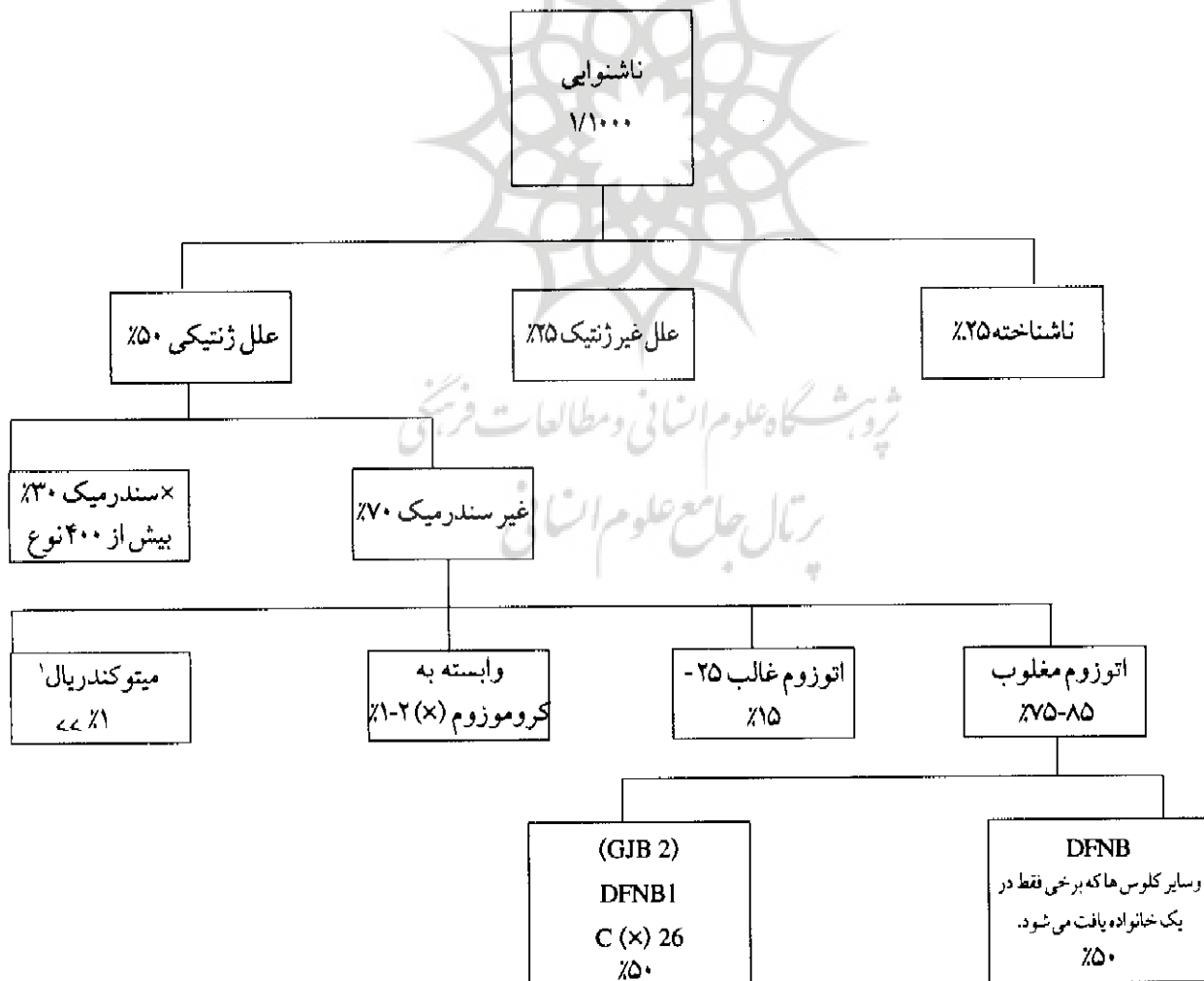
# ”جهش‌های ژن کانکسین ۲۶ و ارتباط آن با ناشنوایی“

دکتر رکسانا ساسانفر

مقدمه :

از هر هزار نوزاد یک نفر دچار ناشنوایی عمیق می‌شود. ناشنوایی می‌تواند اکتسابی یا ارثی باشد. مطالعه و بررسی ژن‌ها می‌تواند تغییرات ژنی و در نتیجه ناشنوایی‌های ارثی را تشخیص دهد. ناشنوایی‌های مادرزادی می‌توانند به دلایل عفونت مادر در دوره بارداری (که بتواند سلامت جنین را مختل کند) یا ژنتیک و

جدول شماره (۱)



ارث و یا ناشناخته باشد، واژه ناشنوایی مادرزادی یعنی ناشنوایی که قبل از تولد و یا در زمان تولد وجود داشته است. مقدار ناشنوایی ممکن است از بسیار ملایم تا عدم پاسخ به شدیدترین صداها متغیر باشد ناشنوایی شدید تا عمیق دومین علت شایع ناتوانی های مادرزادی در آمریکا است و چنانچه ناشنوایی های ملایم تا متوسط هم در نظر گرفته شود، ناشنوایی شایعترین علت ناتوانی های مادرزادی در نوزادان محسوب می شود (۷).

### ناشنوایی ارثی چیست ؟

از هر هزار نوزاد یک نفر دچار ناشنوایی عمیق می شود. یک مطالعه در آمریکا نشان می دهد که از هر هزار نوزاد ۲-۴ نوزاد ناشنوا هستند. از این تعداد نصف آنها علت ژنتیک دارند. حتی در کودکانی که تنها ناشنوا در خانواده های خود هستند، ممکن است علت ناشنوایی آنها ژنتیک یا ارث باشد. ناشنوایی های ارثی عمدتاً (۷۰-۷۵٪) غیر سندرومیک هستند. جدول شماره (۱) بخوبی علل متنوع ناشنوایی را نشان می دهد. توجه: منظور از ناشنوایی سندرومیک همراه بودن ناشنوایی با نقص ظاهری دیگر در چهره یا اندام و یا نقص عملکرد یک عضو دیگر با علت ژنتیکی باشد می باشد.

### ناشنوایی ارثی غیر سندرومیک چیست ؟

این دسته از ناشنواها از سلامت کامل برخوردارند. گوش خارجی این افراد سالم است و در گوش داخلی هیچ تفاوت خاصی دیده نمی شود. این نوزادان در مسیر رشد و تکامل از کودکان هم سن خود عقب نیستند، یعنی به موقع می نشینند، به موقع راه می روند و... بنابراین این دسته از ناشنواها هیچ علامت یا ظاهر متمایزکننده ای ندارند، فقط ناشنوا هستند (۲). این دسته حدوداً ۷۰-۸۰ درصد علل ژنتیکی ناشنوایی را تشکیل می دهند (۲ و ۷). ناشنوایی های ارثی غیر سندرومیک به دو دسته غالب و مغلوب تقسیم می شوند. در تقسیمات ژنتیکی بین سال های ۲۰۰۱-۱۹۹۲، ۳۸ لکوس<sup>۱</sup> برای ناشنوایی غالب تشخیص داده شد و این لکوس ها را که غیر سندرومیک و غالب هستند به عنوان DFNA نامیدند و لکوس های مربوط به ناشنوایی غیر سندرومیک مغلوب را DFNB، انواع وابسته به کروموزم جنسی X را DFN نامگذاری کردند (۴ و ۱). تقریباً ۶۶-۸۵٪ ناشنوایی های ارثی غیر سندرومیک به روش مغلوب به ارث می رسند، ۲۴-۱۵ درصد از نوع غالب و ۲-۱٪ درصد از نوع وابسته به کروموزوم جنسی X هستند (۱۶).

### ناشنوایی ارثی غیر سندرومیک غالب چیست ؟

ژن ناشنوایی غالب به طور مستقیم بین نسل ها انتقال می یابد.

اغلب، ناشنوایی غالب را از نوع انتقال در خانواده (از روی شجره نامه) می توان تشخیص داد. در این نوع ناشنوایی یکی از والدین حتماً مبتلاست و در هر کودک خانواده ۵۰ درصد احتمال ابتلاء به ناشنوایی وجود دارد (۲).

### ناشنوایی ارثی غیر سندرومیک مغلوب :

در تمام انواع اختلال های مغلوب کسی که فقط یک ژن داشته باشد حامل ژن یا هتروزیگوت نامیده می شود و معمولاً ناشنوا نیست و اگر کسی هر دو ژن را داشته باشد هموزیگوت است که حتماً ناشنواست (۱)

در ناشنوایی مغلوب یک ژن از هر دو والد (پدر و مادر) به کودک منتقل می شود و در بسیاری از موارد یک یا هر دو والد تنها حامل ژن بیماری زا هستند و خود تظاهرات بیماری را ندارند. (۱۳)

در ناشنوایی ارثی غیر سندرومیک مغلوب هم پدر و هم مادر کودک می توانند سالم بوده و تنها حامل ژن ناشنوایی باشند (۱). حدود نصف کودکان با ناشنوایی غیر سندرومیک اتوزومال مغلوب شدید تا عمیق در ژنی جهش دارند که GJB2 که نامیده می شود. ۳ شماری از مطالعات نشان داده اند که تا ۶۰ درصد از خانواده های با ناشنوایی مغلوب و ۴۰٪ از موارد تک گیر<sup>۱</sup> ناشنوایی توسط جهش در GJB2 ایجاد می شوند. ژن GJB2 پروتئینی بنام کانکسین ۲۶ را می سازد (۱۰). توجه به این نکته ضروری است که در ناشنوایی های ارثی غیر سندرومیک غالب و مغلوب شیوع یکسانی بین نوزادان دختر و پسر وجود دارد (۸).

### کانکسین ۲۶ چیست ؟

کانکسین ۲۶ پروتئینی است که کلید ارتباطات داخل سلولی است و برای جابه جایی الکتروولیت ها و متابولیت ها و پیامبرهای ثانویه حیاتی می باشد (۱). دو سوم افرادی که ناشنوایی مرتبط با CX26 دارند و ۲۰ درصد از کل ناشنوایی های ارثی (۱۰) یک جهش (تغییر) منفرد دارند که ۳۵delG نامیده می شود و مفهوم آن این است که در موقعیت ۳۵، ژن تغییر می یابد و del به معنای deletion یعنی حذف شدن که در این موقعیت یک گوانین حذف می شود (۱۵). بیش از ۳۰ نوع جهش مختلف از CX26 تشخیص داده شده که شامل جابه جایی آمینواسیدها و جابه جایی بازها، افتادن یک باز یا اضافه شدن یک باز می باشد که بیشترین تغییر افتادگی در





برخی از مطالعات نشان داده‌اند که جهش در GJB2 طیفی از ناشنوایی از متوسط تا عمیق ایجاد می‌کند و ناشنوایی ایجاد شده در فرکانس بالا یعنی ۸۰۰۰-۴۰۰۰ می‌باشد. در زیر خلاصه‌ای از تغییرات ژنی شناخته شده مرتبط با CX26 آورده شده است.

نقطه ۳۵-۳۰ است (۱۵) که تحت نام کلی ۳۵delG نامیده می‌شود. ژن کانکسین ۲۶ در کروموزوم ۱۳q۱۲ واقع است (۱۶) کانکسین‌ها در بافت‌های مختلف وجود دارند ولی کانکسین ۲۶ در گوش داخلی عمل می‌کند و محل‌های عبور مواد بین سلولی را می‌سازد.

جدول شماره ۲ تغییرات ژنی شناخته شده مرتبط با CX26

تغییرات ژنی	حضور در بیماران
۳۵ delG (GJB2) (CX26)	٪۶۶
سایر تغییرات	٪۳۰
ناشناخته	٪۴

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی

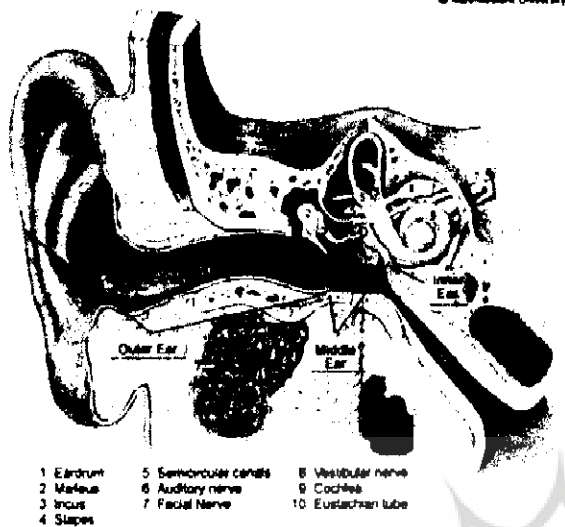
مرکز جامع علوم انسانی

جدول شماره ۳ نمونه‌ای از میزان حاملین سالم در جمعیت‌های مختلف را نشان می‌دهد.

تغییر	میزان حامل در جمعیت عادی	جمعیت مورد مطالعه
۳۵delG	٪۱-۵۲	امریکا
۳۵delG	٪۰/۷	یهودیان آشکنازی
۱۶۷delT	٪۴	یهودیان آشکنازی
۳۵delG	٪۳	قزاق‌ها
۳۵delG	٪۰	ایرانیان

ضروری است. وقتی غلظت این یون ها مناسب باشد، تعادل اسمزی گوش داخلی مناسب است و گوش داخلی صحیح عمل می کند.

(شکل شماره ۱)



### جهش کانکسین ۲۶:

تغییر در ژن کانکسین ۲۶ سبب از دست رفتن مجموعه نواحی ارتباط بین سلول و تخریب مسیر چرخه پتاسیم می شود. تخریب این چرخه سبب بالا رفتن غلظت پتاسیم در پری لنف و اندولنف<sup>۷</sup> می شود. افزایش پتاسیم در اندولنف کوکله آسبب ایجاد یک مسمومیت موضعی بر روی ارگان کورتی<sup>۸</sup> می شود. مهمترین مسئله در افزایش پتاسیم پری لنف، مسمومیت اسکالاتیمپانی می باشد که سلول های مویی را احاطه می کند و با وجود سلامت گوش خارجی مزاحمت این مواد سبب عدم تبدیل صدا به ایمپالس عصبی شده و پیام به مغز فرستاده نمی شود. این اساس نقص شنوایی در جهش کانکسین ۲۶ می باشد (۱۴).

نوزادانی که خطر بالایی برای ناشنوایی دارند چه کسانی هستند؟ نوزادانی که یک یا چند مورد از موارد زیر در آنها وجود داشته باشد از نظر ابتلا به ناشنوایی پرخطر محسوب می شوند (۱۱ و ۳):

- ۱- تاریخچه خانوادگی از ناشنوایی مادرزادی عفونی نظیر سرخچه و سایتومگالوویروس
- ۲- نقص های چهره و سر
- ۳- مننژیت باکتریال
- ۴- مشکلات تنفسی نوزادی
- ۵- استفاده از دستگاه تنفسی در دوره نوزادی بیش از ۵ روز
- ۶- آپگار<sup>۹</sup> ۴-۰ در دقیقه یک و ۶-۰ در دقیقه ۵
- ۷- ایکتر<sup>۱۰</sup> که منجر به تعویض خون شود
- ۸- وزن موقع تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم

تقریباً یک نفر از ۳۱ افراد عادی حامل تغییر ژن  $\Delta\text{delG} 35$  برای کانکسین ۲۶ هستند (البته نه در کشور ما) و این رقم کانکسین ۲۶ را به عنوان یکی از بیشترین علت های ناشنوایی قرار داده است. (۹ و ۱۳).

تغییر ژن  $\Delta\text{delG} 35$  در جمعیت عادی ایران صفر درصد در یک مطالعه گزارش شده است (۹) میزان وجود ژن تغییر یافته در جمعیت عادی اهمیت انجام تست های ژنتیک را در مورد ناشنوایی نشان می دهد.

### کانکسین ۲۶ چگونه به ارث می رسد؟

کانکسین ۲۶ می تواند به روش های مغلوب و غالب به ارث برسد. از بین ۳۰-۴۰ نوع جهش مختلف  $\text{CX}26$ ، عامل ناشنوایی مغلوب، سه نوع از مهمترین آنها عبارت اند از:  $\Delta\text{delG} 35$  (بیشتر در امریکا، اروپا، مدیترانه)  $\text{delT} 167$  (در یهودیان اشکنازی)  $\text{delT} 235$  (در ژاپن ها و کره ای ها)

### چطور ژن کانکسین ۲۶ جدا می شود؟

در بسیاری از کشورها تمام نوزادان تست شنوایی می شوند. تست های ژنتیک مرتبط با ناشنوایی در صورتی انجام می شود که در تاریخچه آزمایش های پزشکی هر گونه عملی کلینیکی و طبی و فیزیکی ناشنوایی رد شده باشد و تاریخچه فامیلی مطرح کننده علل ژنتیک و بخصوص اتوزوم مغلوب به عنوان علت ناشنوایی باشد. بچه هایی که اولین مورد ناشنوایی در خانواده های خود هستند نیز باید آزمایش شوند (۱۳)

### نقش کانکسین ۲۶ در گوش داخلی چیست؟

همان طور که گفته شد  $\text{CX}26$  یک پروتئین سازنده نواحی ارتباطی است (۱۶ و ۱۴) این پروتئین برای ساخت نواحی رابط بین سلول های مویی خارجی و سلول های حمایت کننده در گوش داخلی ضروری هستند (شکل شماره ۱). این پروتئین ها انتقال دهنده ایمپالس های عصبی هستند (۱۴)

### نقش کانکسین ۲۶ در گوش داخلی:

در کوکله آ<sup>۱۱</sup> (شکل شماره ۱) مایع اندولنف پتاسیم بسیار بالا و سدیم پایین دارد. در مقابل در مایع پری لنف غلظت پتاسیم پایین و سدیم بالاست. کانکسین ۲۶ بخشی از مسیر چرخه پتاسیم می باشد که برای حفظ غلظت های مناسب سدیم و پتاسیم





۹- مصرف داروهای توکسیک<sup>۹</sup>

هر نوزاد بایک یا دو احتمال بالا باید در اولین فرصت تست شنوایی شود. (۱۱)

غربالگری عمومی برای نوزادان جهت ناشنوایی از این نظر ارزشمند است که تشخیص زود هنگام کودکان ناشنوا اهمیت زیادی برای رشد و تکامل مهارت های زبانی دارد. مطالعات نشان داده اند که کودکان ناشنوایی که قبل از ۶ ماهگی تشخیص داده می شوند و بلافاصله مداخله های لازم در مورد آنها آغاز می شود نسبت به کسانی که پس از شش ماهگی تشخیص داده می شوند از مهارت های زبانی بسیار بالاتری برخوردارند.

پیشگیری کودکان باید شامل مطالعات نیمه سالانه به وسیله کارشناس آشنا با شنوایی های ارثی و تکرار ادیومتری برای بررسی مکرر میزان شنوایی باشد (۱۳).

در یک مطالعه که در مرکز ژنتیک انگلستان توسط مولر انجام

شد و در آن رابطه شیوع جهش کانکسین ۲۶ و یافته های ادیوگرام بررسی شد، مشخص گردید که شیوع جهش کانکسین ۲۶ در ناشنوایی های عمیق زیادتر است و هرچه میزان ناشنوایی کاهش می یابد میزان شیوع CX۲۶ نیز کاهش می یابد. در همین مطالعه با انجام ادیوگرام های پی در پی ثابت شد که شدت ناشنوایی در جهش CX۲۶ پیشرونده نیست (۴).

نتیجه:

با توجه به اینکه ژن کانکسین ۲۶ در بسیاری از نژادها شایع ترین علت ناشنوایی نوع مغلوب می باشد و اغلب سبب ایجاد ناشنوایی شدید تا عمیق می شود تشخیص زود هنگام این ژن و مداخله ی زود هنگام در ایجاد مهارت ها زبانی بهتر، تاثیر بسیار زیادی دارد، ضرورت غربالگری نوزادان پر خطر از نظر بروز ناشنوایی بیش از پیش مطرح می شود.

پاورقی ها :

۱- ناشنوایی میتو کندریال : ناشنوایی به علت نقص در میتو کندری (عضو مهم عامل تامین انرژی در سلول)

۲- لکوس : مکان قرارگیری ژن

۳- (GJB۲) gap junction

۴- تک گیر = SPORADIC

۵- q و p هر کروموزم دو بازو دارد. بازوی بلند را p و بازوی کوتاه را q می نامند.

۶- cochlea عضو مهم شنوایی در گوش داخلی

۷- پیری لنف و اندولنف : مایعات الکترولیتی موجود در گوش داخلی که نقش مهمی در تبدیل صدا به پیام عصبی و ارسال آن به مغز دارند.

۸- آرکان کورتی: عضو مهم دیگر در گوش داخلی دارای نقش حساس در تشکیل پیام عصبی ناشی از صدا

۹- toxice = سمی

۱۰- آپگار: نمره ای که موقع تولد از روی برخی علائم حیاتی به نوزاد می دهند که نمره کامل آن ۱۰ بوده و نمره زیر ۵ نشانه وجود خطر جدی تهدید کننده حیات نوزاد می باشد.

۱۱- ایکتر: زردی یرقان



- 1-ACMG statement May/June 2002\_vol.4 no.3.research brief :Genetics Evaluation Guide Lines for the Etiologic Diagnosis of Congenital Hearing Loss .
- 2-American Hearing Research Foundation (AHRF).(2001) . research brief :Congenital Deafness .[on line ] .
- 3-Audiological Service , The Methodist Hospital .research brief :Congenital Hearing Loss and Deafness .[on line].
- 4-*Brain Research Reviews* 32 (2000) 181\_183 .research brief :Functional of Human CX26 Mutations Associated with Deafness. (on line ) Analysis . Available :[www.elsevier.com/locate/bres/](http://www.elsevier.com/locate/bres/)
- 5-Colorado Reponds to Children with Special Needs .research brief :Congenital Hearing Loss .[on line] Available:[www.edphe.state.co.us/dc/dccrcsn.html](http://www.edphe.state.co.us/dc/dccrcsn.html) .
- 7-Department of Laboratory Medicine\_ Genetics Laboratory (206) 598\_6429 . (updated/1/04). Research brief :Deafness DNA screen (connexion26;DFNB1) .University of Washington Medical Center .
- 8-Emory Genetics Newsletter FAX ,(april 2003). Research brief :What is your diagnosis
- 9-Harvard Partners Center for Genetics and Genomics .Laboratory for Molecular Medicine .(2001).research brief :GJB2(connexion 26)Gene Test for Autosomal Recessive Hearing Loss .[on line].Available :A:/GJB2 (connexion 26)Gene test for Autosomal Recessive Hearing Loss.html/
- 10-*Iranian Jurnal PublicHealth*;,(2002).research brief :*Deafness Associated Connexin 26 Gene(GJB2) Mutations in Iranian Population .vol 31,Nos.3\_4 ,PP,75\_79. Mutation Information \_Connexin 26 (35delG and 167delT) Inherited Disorder.*[Acrobat reader].
- 11-*OTOLARYNGOLOGY\_QUEEN'S UNIVERSITY*.[1998].research brief :Congenital Hearing Loss.[on line].Available :Under graduate Teaching Notes .
- 12 - *Prevalence of Permanent Congenital Hearing Loss.(2003).Available : Acrobat reader [prevalence of congenital hearing loss 2003\_09.pdf]*
- 13-Public Health and Genetics Information Series .research brief :UNIVERSAL NEWBORN AND INFANT HEARING SCREENING AND GENETIC TESTING:[on line].Available :<http://www.asha.org/infant hearing/overview.htm> . & [www.aap.org/policy/re 9846.htm.s](http://www.aap.org/policy/re 9846.htm.s)
- 14-*Synergene Technologies.research brief :HEREDITARY HEARING LOSS\_CONNEXIN\_26 (CX26).*[on line].Available :<http://www.stlm.lta.com/factsheets/Hereditary Deafness.htm>.
- 15- The Murdoch Institue.Royal children hospital.Melbourn.research brief :HIGH FREQUENCY HEARING LOSS CORRELATED WITH MUTATION IN GJB2.*Hum genet.(2000)...* Apr(06/4):399...405
- 16-University of North Carolina Hospital Molecular Genetic Laboratory(9/3/03).research brief :Molecular Test for Non syndromice Hearing Loss,35delG Mutation in then connexion 26 (GJB2) Gene .

