Archive of SID

وفور نسبی جهش 35delG در ژن کانکسین ۲۶ در ناشنوایان غیرسندرمی جسمی مغلوب در جمعیت ایران

مرضیه محسنی[۱]، ساناز ارژنگی[۱]، مهدی ملک‌پور[۱]، دکتر احمد دانشی[۲]، دکتر محمد فرهادی[۲]، دکتر کیمیا کهریزی[۱]، دکتر یوسف شفقتی[۱]، دکتر خلیل جوان[۱]، حسام‌الدین امام‌جمعه[۲]، دکتر حسین نجم‌آبادی[۱]

Title: *Study of the relative prevalence of 35delG mutation in connexin 26 gene in autosomal recessive non-syndromic hearing loss (ARNSHL) in Iranian population.*

Authors: *Mohseni M,(MSc); Arzhangi S;(BS); Malekpour M,(BS); Daneshi A,(MD); Farhadi M,(MD); Kahrizi K,(MD); Shafeghati Y,(MD); Javan K,(MPH,DVM); Emamjomeh H,(MSc); Najmabadi H,(PhD).*

Introduction: *Hereditary hearing loss is the most prevalent form of hearing impairment which affects more than 1 out of 2000 newborns. Non-syndromic hearing loss constitutes more than 70% of hereditary deafness and 80% of which is in autosomal recessive form. Many genes are involved but the most important is amutation in connexin 26 (GJB2) gene which is present in different populations. This mutation causes ARNSHL. The aim of this project was to determine the prevalence of the most common connexin 26 gene mutations i.e. 35delG in our non-syndromic deaf population.*

Methods: *Patients were selected from those who referred for ear-trumpet, cochlear implant, genetic consultation, and etc. These patients meet the criteria of autosomal recessive inheritance. The procedure was mainly using ARMS/PCR method to identify the mutation.*

Results: *Totally 295 patients were studied but only 12% showed 35delG mutation in their analysis.*

Conclusion: *The intra-population differences observed in this research, indicates that different factors might be involved in the seen pattern. This result is not in accordance with some other worldwide studies and shows other probable dominant mutations or loci to be involved in our population.*

Keywords: *Autosomal recessive non-syndromic deafness, hereditary hearing loss, connexin 26, GJB2, Iran.*

۱- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

۲- مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی، بیمارستان حضرت رسول (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران

www.SID.ir

Archive of SID

چکیده:

مقدمه: *کاهش شنوایی ارثی، شایعترین نقص شنوایی است که بیش از یک در ۲۰۰۰ کودک تازه متولد شده را تحت تأثیر قرار می‌دهد. کاهش شنوایی غیر سندرمی، بیش از ۷۰ درصد از موارد ناشنوایی ارثی را شامل می‌شود که ۸۵ درصد از آن به شکل جسمی مغلوب می‌باشد. ژن‌های مختلفی با این ناشنوایی در ارتباط هستند که عمده‌ترین آن جهش در ژن کانکسین ۲۶ (GJB2) می‌باشد که در جمعیت‌های مختلف وجود دارد. این موتاسیون سبب کاهش شنوایی غیر سندرمی اتوزومی مغلوب (ARNSHL) می‌شود. هدف از این تحقیق بررسی وفور شایع ترین جهش کانکسین ۲۶ یعنی 35delG، در جمعیت ناشنوای غیرسندرمی ایرانی بود.*

روش‌کار: *بیماران از بین موارد مراجعه کننده برای دریافت سمعک، کاشت حلزون، مشاوره ژنتیکی و سایر موارد انتخاب شدند. این بیماران دارای الگوی وراثت جسمی مغلوب هستند. روش آزمایشگاهی استفاده شده عمدتاً ARMS/PCR است.*

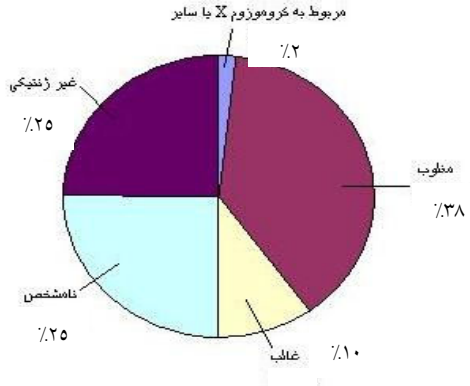
یافته‌ها: *در کل تعداد ۲۹۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که تنها در ۱۲٪ از موارد جهش 35delG مشاهده گردید.*

نتیجه‌گیری: *تفاوت‌های درون جمعیتی در بین آمار بدست آمده کاملاً مشهود بوده و می‌تواند نشان دهنده تأثیر عوامل متعدد باشد. این آمار با سایر آمار جهانی مشابهت چندانی ندارد و بیانگر وجود احتمالی جهش‌های دیگر و یا لوکوس‌های دیگر دخیل در این امر است.*

گل‌واژگان: *ناشنوایی حسی- عصبی ارثی، ناشنوایی جسمی مغلوب غیر سندرمی، کانکسین ۲۶، ایران.*

مقدمه:

نقص شنوایی ژنتیکی، شایعترین اختلال حسی- عصبی ارثی است که تقریباً ۱/۲۰۰۰ نوزادان را در بدو تولد تحت تـأثیر قـرار می‌دهد (۱). کاهش شنوایی حسی- عصبی اتوزومی مغلوب غیـر سندرمی (ARNSHL) شایعترین فرم کاهش شنوایی ارثی از نوع شدید است (شکل ۱) (۲).



شکل ۱: توزیع نسبی علل مختلف ناشنوایی

در سال‌های اخیر پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در شناسایی ژن‌های دخیل در ناشنوایی غیرسندرمی به وقوع پیوسـته اسـت. ژن‌های مختلفی باعث این اختلال می‌شوند کـه در نهایـت ۱۰۰ لوکوس[1] برای آن تخمین زده شده است.

کانکسین ۲۶، پروتئینی است که از بروز ژن کد کننده اتصال باز بتا دو[2] (GJB2) بوجود می‌آید، ایـن ژن، بیـشتر بـا نـام "ژن کانکسین ۲۶" (Cx26) شناخته می‌شود. ایـن پـروتئین مـسئول ایجاد اتصالات باز بـین سـلولی اسـت کـه اجـازه انتقـال را بـه مولکول‌های کوچک می‌دهد (شکل ۲). پس از شناسایی جهـش ژن GJB2 در یک خانواده ناشنوا (۳)، نشان داده شده اسـت کـه موتاسیون در ژن کانکسین ۲۶ (GJB2) عامـل عمـده ناشـنوایی غیرسندرمی جسمی مغلـوب (ARNSD) درجمعیتهـای مختلـف مـی‌باشـد (۸-۳). جایگـاه کرومـوزومی ایـن ژن را، 13q11-12 برآورد کرده‌اند.

موتاسیون 35delG (به نام 30delG نیز شناخته می‌شـود) در ژن Cx26، تغییری تک نوکلئوتیـدی مـی‌باشـد و عامـل عمـده ناشنوایی در مردم اروپای شمالی است. برآورد شده اسـت کـه در حدود ۶۰٪ از علت ناشنوایی ژنتیکی به علـت موتاسـیون در ژن GJB2 می‌باشد (۱۲-۹).

لوکوس‌هـای مغلـوب غیـر سـندرمی، بـه صـورت DFNBn نمایش داده می‌شوند که در آن DFN: ناشنوایی، B: مغلوب و n: ترتیب شناسایی لوکوس مورد نظر اسـت. مـثلاً DFNB1 محـل

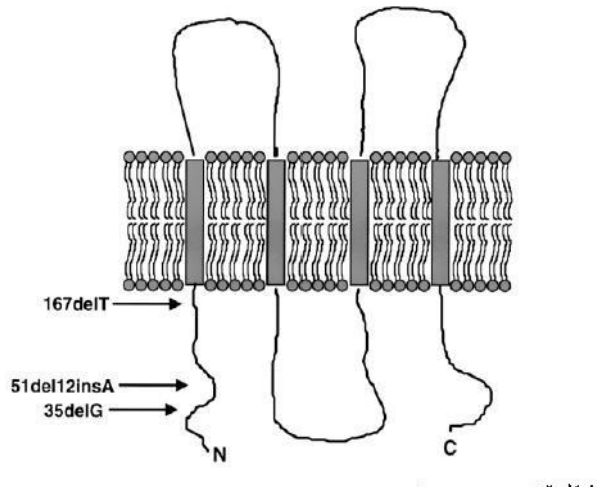
[1] - loci

[2] - Gap junction beta 2

www.SID.ir

Archive of SID

ژن GJB2 می‌باشد (۱۳ و ۱۴). برخی ژن‌های کلون شده نیز عبارتند از؛ DFNB1/GJB2 (۳)، DFNB2/MYO7A (۱۵ و ۱۶)، DFNB3/MYO15 (۱۷)، DFNB4/PDS (۱۸).



شکل ۲- تصویر شماتیک پروتئین کانکسین ۲۶

در حال حاضر، بیش از یکصد و بیست میلیون نفر در سراسر جهان از این مشکل رنج می برند. حدود ۲۸ میلیون آمریکایی دچار درجاتی از کاهش شنوایی هستند که از این تعداد ۱۷ میلیون نفر آنها افت شنوایی SNHL دارند. این مساله سالانه حدود ۷۵ میلیون دلار هزینه بر دوش جامعه آمریکا می‌گذارد. (۱و۲و ۷)

در این مطالعه ما وفور نسبی جهش 35delG را در جمعیت ایرانی دارای ناشنوایی ARNSD تعیین کرده و اقدام به بررسی و مقایسه‌ای جهش ها با سایر کشورها و مطالعات نمودیم.

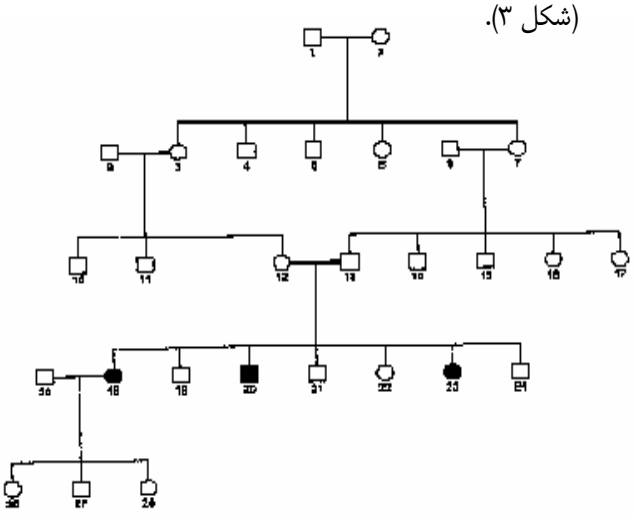
روش کار:

هدف از این پژوهش بررسی شایعترین جهش در ژن کانکسین ۲۶ در ناشنوایان ژنتیکی جسمی مغلوب غیر سندرمی از نوع حسی- عصبی بود. بدین منظور از خانواده‌هایی که برای دریافت سمعک مراجعه می‌نمودند، متقاضیان کاشت حلزون، مشاوره‌های ژنتیک، موارد تک موردی و ... استفاده گردید. بیماران مورد بررسی دارای مشخصات زیر بودند:

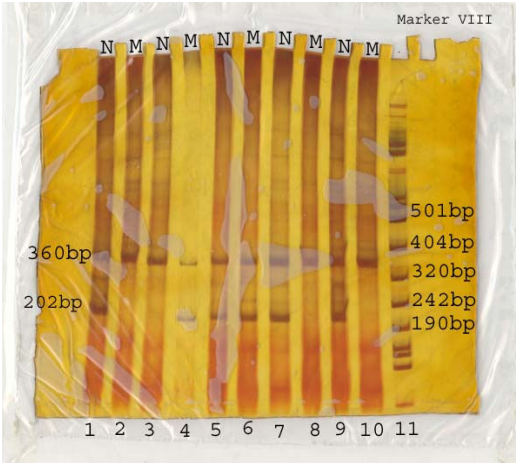
- تست شنوایی جهت بررسی نوع کاهش شنوایی انجام داده بودند که معمولاً دارای انواع عمیق (بیش از ۷۰ db)، متوسط (۵۵-۴۱ db) تا شدید (۷۰-۵۶ db) هستند که می‌توانند به صورت پیشرونده نیز باشند.
- کاهش شنوایی آنها با سایر مشکلات کلینیک همراه نیست. این بررسی که به صورت معاینه بالینی و توسط پزشک صورت می‌گیرد، برای تشخیص غیر سندرمی بودن به کار می‌رود. در صورت لزوم بیمار باید سایر تست های خونی، تصویر برداری و ... را انجام دهد.
- اساس شجره‌نامه براساس اتوزومی مغلوب می‌باشد. یعنی بیماری به صورت افقی دیده شده و معمولاً در اعقاب به وفور دیده نمی‌شود.

شنوایی پدر و مادر، نرمال می‌باشد و والدین معمولاً با همدیگر نسبت خانوادگی دارند. یعنی در این طرح بیشتر افراد دارای ازدواج‌های فامیلی مدنظر بودند.

- ناشنوایی در یک خانواده در ۲ یا ۳ مورد دیده شده است (شکل ۳).



شکل ۳- نمونه‌ای از یک شجره‌نامه با الگوی وراثت جسمی مغلوب



شکل ۴- الکتروفورز محصول PCR بر روی ژل پلی اکریلامید N باند نرمال M باند موتانت در هر فرد ناشنوا

www.SID.ir

Archive of SID

می‌باشد. بیمار شماره۲ در مورد جهش 35delG هموزیگوت و بیمار شماره ۳ هتروزیگوت است و سایرین این جهش را نشان نمی‌دهند.

در ابتدا از کلیه افراد شرکت کننده، رضایت‌نامه کتبی دریافت گردید. سپس با رضایت افراد cc۱۰-۵ از خون آنها برای استخراج DNA گرفته در لوله حاوی ماده ضد انعقاد[1] EDTA ریخته می‌شود. پس از استخراج DNA ژنومی به روش استاندارد، جهش به روش ARMS/PCR و الکتروفورز محصول PCR بر روی ژل پلی آکریل آمید بررسی می‌گردد (۱۹) (شکل ۴).

یافته‌ها:

با توجه به آنکه مطالعه همچنان در حال ادامه می‌باشد، تا کنون ۵۹۰ کروموزوم معادل ۲۹۵ بیمار از ۲۵۴ خانواده بررسی گشته‌اند. از این تعداد ناشنوایی مرتبط با GJB2 در ۱۲٪ موارد دیده شد. در کل، ۳۴ مورد برای جهش مذکور هموزیگوت و ۲۰ مورد نیز هتروزیگوت بودند. رابطه بین خویشاوندی و میزان ناشنوایی مربوط به این ژن در جدول ۱ مشاهده می‌شود.

جدول ۱ - مقایسه فراوانی جهش 35delG در ژن Cx26 در ازدواج‌های خویشاوندی و غیر خویشاوندی

والدین ناشنوایی	خویشاوند	غیر خویشاوند	مجموع
35delG	۲۸	۱۲	۴۰
سایر	۲۲۲	۳۳	۲۵۵
مجموع	۲۵۰	۴۵	۲۹۵

بررسی‌های نژادی افراد شرکت کننده در این آزمایشات نیز الگوی خاصی را ارائه نداد (جدول ۲).

جدول ۲ - بررسی نـژادی افـراد ناشـنوا شـرکت کننـده در طرح

نژاد	درصد جمعیت	نژاد	درصد جمعیت
فارس	٪۴۸	عرب	٪۵
ترک	٪۱۵	کرد	٪۲
گیلکی و مازندرانی	٪۷	غیره	٪۲۳

در مجموع در ۴۰ بیمار که جهش 35delG در آنها شناسایی شد. درصد جمعیتی مطابق جدول ۳ می‌باشد.

جدول ۳- تعداد و درصد قومیتی افراد دارای جهش 35delG

قومیت	تعداد (درصد)	قومیت	تعداد (درصد)
فارس	۲۱(٪۵۳)	کرد	۲(٪۵)
گیلکی و مازندرانی	۸(٪۲۰)	لر	۲(٪۵)
ترک	۶(٪۱۵)	عرب	۱(٪۲)

بحث:

HHL (Hereditary hearing loss)، از جمله بیماری‌های هتروژنی است، با وجود این موتاسیون‌های GJB2 عامل عمده ARNSD می‌باشد. موتاسیون در این ژن عامل نیمی از ناشنوایی‌ها از نوع ملایم تا شدید در جمعیت های مختلف است. (۸-۳ و ۲۶-۱۹) به عنوان مثال در اکثر مطالعاتی که در شمال اروپا انجام شد، عامل عمده در ناشنوایی آنها وابسته به GJB2 و به خصوص موتاسیون 35delG می‌باشد.

موتاسیون 35delG یک پیشینه قدیمی دارد و این موتاسیون تقریباً از ۱۰۰۰۰ سال پیش بوجود آمده است (۲۷). تحقیقات نشان داده است که به جز اروپای شمالی و امریکا، میزان فراوانی جهش 35delG در ژن GJB2 به عنوان عاملی برای ARNSD در بعضی از کشورها کمتر از حد انتظار بوده است. در مطالعه اولیه‌ای که توسط همین گروه برروی جمعیت ایرانی صورت گرفت، ۸۳ خانواده ایرانی بررسی گردیدند که تنها ۹ خانواده جهش 35delG را نشان دادند. در چهار خانواده افراد ناشنوا برای جهش 35delG، هموزیگوت و در پنج خانواده دیگر، هتروزیگوت بودند (۳۰). جهش 35delG در جمعیت ژاپن و چین نیز بسیار نادر بوده و در عوض جهش 235delC فراوانی بیشتری داشته است (۸ و ۲۲-۲۰).

در سال ۱۹۹۸، بررسی تک موردی برروی ۶۸ ناشنوای انگلیسی و بلژیکی تبار صورت گرفت، که در نهایت در چهار فرد از ۴۳ انگلیسی و دو نفر از ۲۵ بلژیکی بوجود موتاسیون در ژن کانکسین ۲۶ پی برد (۱۱). مطالعه‌ای نیز در سال ۹۸ برروی ۵۱ خانواده ایتالیایی و ۳۱ خانواده اسپانیایی انجام گرفت که در نهایت موتاسیون‌های این ژن در ۴۰ از ۸۲ خانواده با ناشنوایی جسمی مغلوب بدست آمد. همچنین نتایج مشابهی در سایر مطالعات حاصل شد (۹ و ۱۰).

بررسی اپیدمیولوژی ناشنوایی در سایر کشورهای جهان سوم تاکنون به میزان کمی انجام شده است. در کشورهای عرب همسایه ایران نیز تا به حال تحقیقی در این زمینه به صورت مدون صورت نگرفته است. تنها در یک تحقیق، بین ۲۷ خانواده پاکستانی مبتلا به ARNSD، یک خانواده ناشنوایی مرتبط با GJB2 داشت (۲۸).

در مورد جهش 35delG، مطالعه روی ۸۲ خانواده ایتالیایی و اسپانیایی و ۵۴ فرد شرکت کننده دارای ناشنوایی ارثی بدون

[1] - Ethylen diamine tetra acetic acid

www.SID.ir

Archive of SID

علت خاص، ۸۵٪ کل جهش‌های GJB2 را جهش 35delG تشکیل می‌داد (۱۱). در مطالعه دیگر، بررسی ۵۸ خانواده ناشنوا که هر کدام حداقل دو فرزند ناشنوا در خانواده داشتند، نشان داده شد که جهش 35delG، ۱۰٪ کل ناشنوایی‌های کودکان و ۲۰٪ کل ناشنوایی‌های ارثی آنان را تشکیل می‌دهد (۱۰). در مطالعه صورت گرفته توسط زلانته و همکاران، جهش 35delG، در ۶۳٪ کل کروموزوم‌های افراد ناشنوا مشاهده گردید (۶). در مطالعه دیگر روی ۶۵ خانواده مبتلا از نژادهای تونسی، فرانسوی، زلاندنویی و انگلیسی جهش مزبور در ۷۰٪ آلل‌های جهش‌یافته ژن کانکسین ۲۶ مشاهده گردید (۹).

جدول ۴- فراوانی نسبی نژادها در جمعیت ایرانی

قومیت	درصد	قومیت	درصد
فارس	٪۵۱	لر	٪۲
ترک	٪۲۴	بلوچ	٪۲
گیلکی و مازندرانی	٪۸	ترکمن	٪۲
کرد	٪۷	غیره	٪۱
عرب	٪۳	مجموع	٪۱۰۰

درصد نژادی جمعیت ایران مطابق جدول ۴ است. در مقایسه میان این جدول و جداول ۲ و ۳ اختلاف بین درصدهای جمعیتی تشکیل دهنده کل جمعیت ایران و درصد های شرکت کرده در تحقیق، مشخص است.

با درنظر گرفتن جدول ۲ یا ۴ به عنوان مبنای بحث (یعنی درصد جمعیت شرکت کننده یا کل جمعیت) می‌توان به تفاوت بین آنها و جهش در هر کدام از جمعیت‌ها پی برد. البته اختلاف بین اعداد این دو جدول قابل صرف نظر بوده و فقط در مورد جمعیت کرد، تفاوت به چشم می خورد که این امر می‌تواند به علت مراجعه کمتر در این جمعیت به مراکز بهداشتی باشد.

اختلافات بین اعداد در جمعیت فارس به عنوان مثال تفاوت زیادی نشان نمی‌دهند (۴۸٪، ۵۱٪، ۵۳٪). این امر می‌تواند ناشی از فرهنگ متفاوت، عوامل اقتصادی و جغرافیایی و غیره باشد. اما در جمعیت ترک و گیلکی و مازندرانی که بعد از فارس بیشترین جمعیت ایرانی را دارند این تفاوت کاملاً مشهود است (۱۵٪، ۲۴٪، ۱۵٪ و ۷٪، ۸٪، ۲۰٪). از علل دیگر اختلاف موجود بین جمعیت‌ها می‌توان به باز بودن یا بسته بودن این جمعیت‌ها اشاره کرد. مثلاً در جمعیت‌هایی مثل ترکمن که ۲٪ کل جمعیت ایرانی را تشکیل می‌دهند، این جهش شناسایی نشده است در حالی که برخی از بیماری‌ها با زمینه ارثی (مثل برخی سرطان‌ها) در این منطقه وفور دارد.

از آنجایی که در مورد انتخاب افراد هیچ معیار جداسازی نژادی و منطقه‌ای وجود نداشته است، این اختلافات بیشتر می‌توانند متوجه تورش در افراد شرکت کننده باشد.

در کل، با وجود عدم هماهنگی بین میزان جهش 35delG در جمعیت ایرانی و جمعیت‌های غربی، اما این جهش در بین افراد ایرانی نیز بیشترین میزان را داراست که نشان دهنده ریشه مشترک بین جمعیت ایرانی و اروپایی است (۶ و ۱۱-۹).

از آنجایی که جمعیت ایرانی یک جمعیت باز بوده و در طول اعصار بافت جمعیتی به طور مداوم در حال تغییر بوده است، این عدم تطابق آماری قابل توجیه است. دلایلی مانند قرار گرفتن ایران بر روی مسیر جاده ابریشم، جنگ‌های مختلف تاریخی و ورود مهاجران در طول تاریخ می‌توانند از عوامل تأثیرگذار در این باره باشند.

نتیجه‌گیری:

در این تحقیق، با بررسی ۵۹۰ کروموزوم توانستیم به وجود جهش 35delG در تنها ۱۲٪ موارد پی ببریم که این امر نشان دهنده میزان شیوع پایین این جهش در کشور ما نسبت به گزارش‌های انجام شده در کشورهای غربی است.

این نتایج نشان می‌دهد که در جمعیت ما احتمالاً ژن(های) دیگری علت ایجاد ARNSD است. بنابراین با توجه به اینکه جمعیت ایرانی ترکیبی از قبایل مختلف است، با بررسی آنها می‌توان به نتایج جدیدتری دست یافت که نهایتاً کمک شایانی به امر مشاوره ژنتیک، کنترل و درمان این دسته از بیماران خواهد کرد.

تشکر و قدردانی:

با تشکر از کلیه بیماران و خانواده‌های محترم ایشان برای همکاری صمیمانه آنها در این مطالعه، همچنین از همکاری آقایان دکتر محمدعلی مولوی، دکتر غلامرضا بابامحمدی، دکتر نوید المدنی، دکتر محمدرضا ظاهرنداف،کامران علی مددی و حسین فدایی و خانم‌ها، دکتر پونه نیکویی، فائزه مجاهدی، عاطفه خوش‌آیین، نسترن عربی‌نژاد و دکتر سوسن اکبراوغلی از مرکز اسماء تهران برای مشاوره ژنتیک بیماران کمال تشکر را دارد. همچنین از معاونت پیشگیری سازمان بهزیستی سرکار خانم دکتر وامقی و همکاران ایشان کمال تشکر را دارد. این مطالعه از حمایت معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی برخوردار بوده است.

www.SID.ir

Archive of SID

References:

1- Nance WE, Rose SR,Conneally PM, et al. Opportunities for genetic counseling through institutional ascertainment of affected probands. In: Lubs HA, de la Cruz F, ed. Genetic Counseling. New York: Raven Press; 1977: 307-31.
2- Reardon W, Middleton HR, Sand Kuijl L, et al. Genetic deafness. J Med Genet 1992; 29: 521-6.
3- Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, et al. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensoryneural deafness. Nature 1997; 387: 80-3.
4- Gasparini P, Estivill X, Volpini V, et al. Linkage of DFNB1 to non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness in Mediterranean families. Eur J Hum Genet 1997; 5: 83-8.
5- Maw Ma. The contibution of the DFNB1 locus to neurosensory deafness in Caucasian population. Am J Hum Genet 1995; 57: 629.
6- Zelante L,Gasparini P, Estivill X, et al. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory sutosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. Hum Mol Genet 1997;6:1605-9.
7- Morell RJ, Kim JJ, Hood LJ, et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi jews with non-syndromic recessive deafness. N Engl J Med 1998; 339: 1500-5.
8- Park HJ, Houn Hahn S, Young-Myoungchun et al. Connexin 26 mutations associated with non-syndromic hearing loss. Laryngoscope 2000; 110: 1535-8.
9- Denoyelle F, Weil D, Maw MA, et al. Prelingual deafness: high prevalence of 35delG mutation in the connexin 26 gene. Hum Mol Genet 1997; 6: 2173-7.
10- Kelly PM, Harris DJ, Comer BC, et al. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. Am J Hum Genet 1998; 62: 792-9.
11- Lench N, Houseman M, Newton V, et al. Connexin 26 mutations in sporadic non-syndromic sensorineural deafness. Lancet 1998; 351: 394-8.
12- Green GE, Daryl A, Scott, et al. Carrier rates in the Midwestern United States for GJB2 mutations causing inhereted deafness. JAMA 1999; 281: 2211-6.
13- Van Camp G, Willems PJ, Smith Rh, et at. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. Am J Hum Genet 1997; 60: 758-64.
14- Zbar RI, Ramesh A, Srisailapathy CRS, et al. Passage to India: the search for genes causing autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118: 333-7.
15- Liu XZ, Muller-Myhosok B, Horstmann Rd, et al. Mutations in the myosin VIIA gene cause non syndromic recessive deafness. Nat Genet 1997; 16: 188-90.
16- Weil D, Blanchard S, Kaplan J, et al. The Autosomal recessive isolated deafness, DFNB2, and the Usher IB
17- syndrome are allelic defects of the myosin-VIIA gene. Nat Genet 1997; 16: 191-3.
18- Wang A, Liang Y, Fridell RA, et al. Association of unconventional myosin MYO15 mutations with human non-syndromic deafness. Science 1998; 280: 1447-51.
19- Li XC, Evere TT, Lalwani AK, et al. A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. Nat Genet 1998; 18: 215-7.
20- Brobby GW. Connexin 26 R143W mutation associated with recessive non-syndromic sensorineural deafness in Afrika. N Engl J Med 1998; 338: 548.
21- Fuse Y, Doi K, Hasegawat T, et al. Three novel connxin 26 gene mutations in autosomal recessive non-syndromic deafness. Neuro Report 1999; 10: 1853-7.
22- Abe S, Usami S, Shinkawa H, et al. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. J Med Genet 2000; 37: 41-3.
23- Kudo T, Ikeda K, Kure S, et al. Novel mutations in the connexin 26 Gene (GJB2) responsible for childhood deafness in the Japanese population. Am J Med Genet 2000; 90:141-5.
24- Rabionet R, Lopes-Bigas N, Dagrumal, et al. Molecular basis of childhood deafness resulting from mutations in the GIB2 (connexin 26) gene. Hum Genet 2000; 106: 40-4.
25- Sobe T, Vreugde S, Shahin H, et al. The prevalence and expression of inherited connexin 26 mutations associated with non-syndromic hearing loss in the Israeli population. Hum Genet 2000; 106: 50-7.
26- Wilcox SA, Osborn AH, AllenPowell DR, et al. Connexin 26 deafness in several interconnected families. J Med Genet 1999; 36: 383-5.
27- Wilcox SA, Saunders K, Osborn AH, et al. High frequency hearing loss correlated with mutations in the GJB2 gene. Hum Genet 2000; 106: 399-405.
28- Van Laer L, Kraft ML, Stone EM, et al. A Common founder for the 35delG connexin 26 (GJB2) gene mutation in non-syndromic hearing impairment. J Med Genet 2001; 38: 115-8.
29- Brown AK, Janjua AH, Karbani G, et al: Linkage studies of non-syndromic recessive deafness (NSRD) in a family originating from the Mirpur region of Pakistan maps DFNB1 centromeric to D13S175. Hum Mol Genet 1996; 5: 169-73.
30- Scott DA, Kraft ML, Carmi R, et al. Identification of mutations in the connexin 26 gene that cause autosomal recessive non-syndromic hearing loss. Hum Mut 1998; 11: 387-94.
31- Najmabadi H, Cucci RA, Sahebjam S, et al. GJB2 mutations in Iranians with autosomal recessive non-syndromic sensorineural hearing loss. Hum Mut 2002: 540.

www.SID.ir