Archive of SID

بررسی شیوع جهش‌های ژن GJB۲ در اقوام ایرانی

کیمیا کهریزی[۱]، نیلوفر بزاززادگان[۲]، مرضیه محسنی[۲]، نوشین نیک ذات[۲]، خدیجه جلالوند[۲]، یاسر ریاض الحسینی[۲]، یوسف شفقتی[۳]، ساناز ارژنگی[۲]، خلیل جوان[۲]، احمد دانشی[٤]، محمد فرهادی[٤]، حسام الدین امام جمعه[٥]، عاطفه دهقانی تفتی[٥]، مرتضی سیفتی[٥]، حسین خدایی[٥]، بتول آزاده[٥]، آنوش نقوی[٥]، جمشید اویسی[٥]، عاطفه خوش آیین[٥]، فاطمه پورفاطمی[٥]، موسی رجبی[٥]، جمیله مال‌بین[٥]، میترا سپهوند[٥]، هیلدا یزدان[٥]، پونه نیکوئی[٥]، مریم تقدیری[٥]، آریا جانخواه[٥]، فرخنده حبیبی[٥]، معصومه سبحانی[٥]، حمیده پورفهیم[٥]، فائزه مجاهدی[٥]، فرحناز ریحانی فر[٥]، شهلا فرشیدی[٥]، ریچارد ج اچ اسمیت[٦]، * حسین نجم آبادی[۷]

چکیده

هدف: ناشنوایی ارثی یک اختلال شایع است و هنگامی که به صورت الگوی وراثتی اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد، بعنوان یک پدیده منحصر به فرد بروز می‌کند. برخلاف هتروژنیتی زیاد در ناشنوایی، جهش‌ها در ژن «GJB۲» شایعترین علت ناشنوایی مادرزادی شدید تا عمیق در بسیاری از جوامع می‌باشد. در این مطالعه به بررسی جهش‌های ژن GJB۲ و یک حذف در ژن GJB٦ در ناشنوایی غیر سندرمی اتوزومی مغلوب در ایران پرداخته شد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی مقطعی ۱٦۰۵فرد مبتلا از ۱٦۰۵ خانواده با ناشنوایی غیرسندرمی با الگوی وراثتی مغلوب اتوزومی مورد بررسی قرارگرفتند. جهت انجام مراحل مختلف تحقیق، بعد از کسب رضایت‌نامه از افراد، تست ناشنوایی و آزمایشات بالینی، همراه با گرفتن ۱۰cc از خون محیطی بعنوان نمونه ای برای استخراج DNA انجام شد. پس از بررسی جهش ۳۵delG نمونه‌های منفی و هتروزیگوت از نظر این جهش، برای بررسی جهش‌های دیگر GJB2 به خارج از کشور فرستاده شد.

یافته‌ها: در ۲٤۳ خانواده (۱۵/۱٪) جهش در ژن GJB۲ عامل بروز ناشنوایی تشخیص داده شد.

نتیجه‌گیری: تنوع جغرافیایی در فرکانس اللی جهش ۳۵delG در ایران نتایج قابل توجهی در مقایسه با سایر مطالعات در اروپا و نیز کشورهای همسایه داشته و حذف Δ(GJB٦ – D۱۲ S۱۸۳۰) در هیچ فردی مشاهده نشد.

کلید واژه‌ها: جهش‌های GJB۲ / ۳۵delG / ایران / ناشنوایی ارثی / وراثت اتوزومی

تاریخ دریافت مقاله: ۸٦/٤/۲۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۸٦/۱۱/۳

۱- متخصص اطفال، دانشیار دانشگاه علوم بهزیستی وتوانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک

۲- مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

۳- متخصص اطفال، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

٤- مرکز تحقیقات گوش، حلق و بینی دانشگاه علوم پزشکی ایران

۵- سازمان بهزیستی کشور

٦- سازمان بهزیستی کشور، مرکز تحقیقات گوش، حلق و بینی، بخش جراحی سر و گردن، دانشگاه آیوا آمریکا

۷- دکترای ژنتیک مولکولی، استاد دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک

*** آدرس نویسنده مسئول:**

تهران، اوین، بلوار دانشجو، بن‌بست کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک

تلفن: ۲۲۱۸۰۱۳۸

*E-mail: hnajma@uswr.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

ناشنوایی شایعترین اختلال حسی در انسان است. از هر ۱۰۰۰ تولد ۱ تولد با ناشنوایی شدید تا عمیق است و درجاتی از ناشنوایی در جمعیت نرمال در ٤٪ افراد جوانتر از ٤٥ سال و ۱۰٪ افراد ٦٥ سال به بالا دیده می‌شود(۳-۱). علل ناشنوایی متنوع و شامل فاکتورهای ژنتیکی و محیطی است. ناشنوایی ژنتیکی حدود ۵۰٪ موارد ناشنوایی را به خود اختصاص می‌دهد (٤). حدود ۷۰٪ از ناشنوایی‌های ژنتیکی غیرسندرمی است.این نوع ناشنوایی بدون هیچ نشانگان یا نقص دیگری تظاهر می‌کند. آمار نشان می‌دهد که نیمی از ناشنوایی‌های غیر سندرمی قبل از تکلم، ارثی است و بیشتر از ۸۰٪ این موارد به روش اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند(۷-۵، ۲، ۱). ۱۵-۱۲٪ موارد غیرسندرمی الگوی جسمی غالب را نشان می‌دهند و ۳-۱٪ آنها شکل وابسته به X را بروز می‌دهند(٤). ناشنوایی برحسب شدت به درجات ملایم (٤۰-۲٤ دسی بل)، متوسط (۵۵-٤۱ دسی بل)، متوسط- شدید (۹۰-۷۱ دسی بل)، شدید (۹۰-۷۱ دسی بل) و عمیق (۹۰ دسی بل) تقسیم‌بندی می‌شود (۸). کانکسین ۲٦ عضوی از خانواده کانال اتصالات باز است که پروتئین‌های متشکل آن عموماً هر کدام بر اساس وزن مولکولی نام‌گذاری می‌شوند. مثل کانکسین ۲٦ و کانکسین ۳۰ و غیره. ژن کد کننده ۲۰ پروتئین کانکسین مختلف در ژنوم انسان وجود دارد (۹). اتصالات باز ساختارهایی در غشاهای سلولی سلول‌های مجاور یکدیگر در ارگانیسم‌های چند سلولی هستند (۱۰). این اتصالات اجازه عبور مولکول‌های کمتر از ۱۰۰۰ دالتون مثل متابولیت‌ها و یون‌ها را بین سلول‌ها می‌دهند (۱۱). ژن GJB۲ (Gap Junction Beta 2) پروتئین کانکسین ۲٦ را رمز می‌کند. کانکسین ۲٦ در حلزون گوش داخلی وجود دارد. نقش اتصالات باز بعد از تحریک سلول‌های موئی بازگرداندن یون‌های پتاسیم از طریق سیناپس‌ها در قاعده این سلول‌ها و توسط سلول‌های محافظ و فیبروبلاست‌ها به سمت اندولنف حاوی پتاسیم بالا در دستگاه حلزونی است (٤). جهش در ژن GJB۲ که بر روی بازوی بزرگ کروموزوم ۱۳ قراردارد، به‌عنوان اساس ناشنوایی غیرسندرومی جسمی مغلوب (DFNB1) شناخته شده است(۱۳، ۱۲). با وجود درگیری تعداد بسیاری ژن دراختلال شنوایی، عمومی‌ترین علت ناشنوایی ارثی در جمعیت‌های مختلف دنیا جهش‌های ژن GJB۲ است(۱۵، ۱٤، ٦). یک جهش به نام ۳۵delG شناخته شده که اکثریت الل‌های جهش یافته کانکسین ۲٦ را تشکیل می‌دهد و عمومی‌ترین علت ناشنوایی‌های مادرزادی اسپورادیک و ارثی است. این جهش شایع‌ترین نوع جهش در جمعیت سفیدپوست است (۱٦). در جمعیت‌های مختلف جهش در ژن GJB۲ مهمترین علت ناشنوایی غیر سندرمی قبل از تکلم است (۲٤-۱٦). در مطالعاتی که در شمال اروپا انجام شده جهش ۳۵delG در این ژن شایعترین جهش بوده است (۲۸-۲۵، ۱۹، ۱۳). این جهش بهمراه حذف Δ(GJB6-D12S1830) در بسیاری جمعیت‌ها، مثل اسپانیا مورد بررسی قرار گرفته است(۳۰، ۲۹). در این مطالعه، فرکانس جهش‌های GJB2 و Δ(GJB6-D12S1830) در جمعیت ایرانی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

این مطالعه به روش توصیفی و مقطعی می‌باشد. ۱٦۰۵ نفر از افراد مبتلا به ناشنوایی غیر سندرمی مغلوب به روش مبتنی بر هدف از نمونه‌های در دسترس در مناطق مختلف ایران که بر اساس پراکندگی قومی به ۷ ناحیه تقسیم شده بود، برای بررسی در این مطالعه انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از: ۱) تست ناشنوایی برای تأیید ناشنوایی آنها ۲) عدم وجود شاخص‌های کلینیکی غیر طبیعی دیگر که نشانگر ناشنوایی سندرمی باشد ۳) وجود حداقل یک فرد ناشنوای دیگر در خانواده ٤) الگوی توارثی اتوزومی مغلوب.

بعد از کسب رضایت نامه از افراد ، تست ناشنوایی و آزمایشات بالینی، همراه با گرفتن ۱۰cc از خون محیطی بعنوان نمونه ای برای استخراج DNA انجام شد. کلیه مراحل زیر نظر مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی و با همکاری علمی دانشگاه ایوا در آمریکا انجام گرفت.

www.SID.ir

Archive of SID

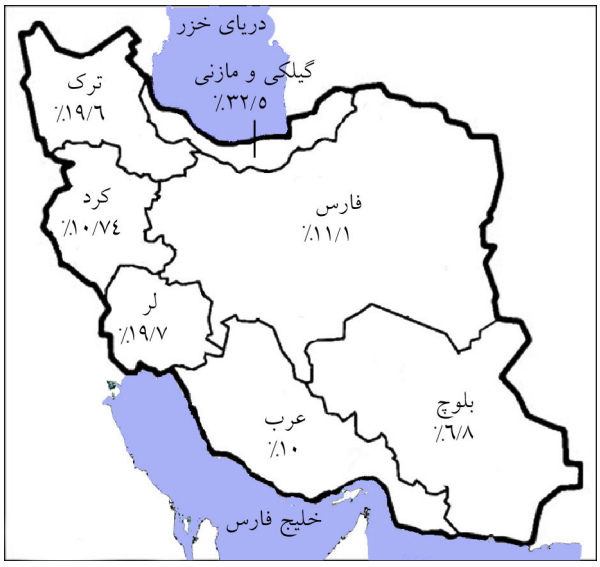
مراحل آزمایشات ژنتیک به طریقه ذیل صورت گرفت: پس از استخراج DNA، اولین مرحله، واکنش زنجیره‌ای پلیمریزه شدن ویژه آللی [1](ASPCR) برای همه افراد مورد مطالعه برای جهش 35delG به وسیله پرایمرهای از قبل طراحی شده بود(۳۱). در بیماران هموزیگوت برای جهش ۳۵delG در ژن GJB۲ آزمایش اضافه‌تری صورت نگرفت و این گروه بعنوان ناشنوایی DFNB۱ شناخته شدند.

در هتروزیگوت‌های ۳۵delG آنالیز [2]DHPLC برای سکانس کد کننده ژن GJB۲ (اگزون ۲) صورت گرفت که در صورت مشاهده تغییراتی با انجام توالی یابی مستقیم DNA کامل شد. در صورتیکه در اگزون ۲ این افراد یک تفاوت اللی در ژن GJB۲ مشاهده می شد، این افراد ناشنوای DFNB۱ بودند. در نمونه‌هایی که در الل دوم تغییری نشان ندادند به صورت حامل 35delG شناخته شدند. اگزون غیر کد کننده ژن GJB۲ (اگزون ۱) توالی یابی شد و همچنین یک غربالگری جهت حذف ژن GJB٦ برای این افراد انجام شد (۳۰).

یافته‌ها

شکل (۱) نواحی ۷ گانه تقسیم‌بندی شده بر اساس اقوام مختلف ایرانی و میزان شیوع ناشنوایی GJB۲ در هریک از این نواحی و اقوام را نشان می‌دهد. در جدول (۱) نیز جزئیات بیشتری از این نتایج ارائه شده است. همچنین بررسی جهش‌ها در ۲۵۵ مورد ناشنوایی اسپورادیک انجام شد که ۸/٦٪ آنها ناشنوایی GJB۲ داشتند.

شکل ۱ – شیوع ناشنوایی GJB۲ در اقوام مختلف ایرانی



1 - Allele Specific Polymerase Chain Reaction
2 - Denaturation High Polymorphic Liquid Chromatography

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱- میزان شیوع ناشنوایی وابسته به ژن GJB2 و جزئیات آن در اقوام مختلف ایرانی				
گروههای قومی	افراد مبتلا	پروباندهای ناشنوایی وابسته به GJB۲	پروباندهای با جهش GJB۲ در یک الل	درصد الل‌های جهش یافته
فارس	۸۳۲ (٪۵۱/۸)	۹۳ (٪۱۱/۱)	٤۵ (٪۵/٤)	٪۱۳/۸ (۲۳۱/۱٦٦٤)
ترک	۳۱۱ (٪۱۹/۳۷)	٦۱ (٪۱۹/٦)	۱۲ (٪۳/۸)	٪۲۱/۵ (۱۳٤/٦۲۲)
کرد	۱۲۱ (٪۷/۳۵)	۱۳ (٪۱۰/۷٤)	۱۳(٪۱۰/۷٤)	٪۱٦/۱ (۳۹/۲٤۲)
گیلکی و مازنی	۸۹ (٪۵/۵٤)	۲۹ (٪۳۲/۵)	۵ (٪۵/٦)	٪۳۵/۳ (٦۳/۱۷۸)
لر	۹٦ (٪۵/۹۸)	۱۹ (٪۱۹/۷)	۲ (٪۲)	٪۲۰/۸۳ (٤۰/۱۹۲)
عرب	۵۰ (٪۳/۱۰)	۵ (٪۱۰)	٤ (٪۸)	٪۱٤ (۱٤/۱۰۰)
بلوچی	۱۰۲ (٪٦/۳۵)	۷ (٪٦/۸)	۵ (٪٤/۹)	٪۹/۳۱ (۱۹/۲۰٤)

۲٤۳ مورد از ۱٦۰۵ فرد مبتلا، ناشنوایی در ارتباط با ژن GJB۲ در جایگاه[1] DFNB۱ را نشان دادند. در شمال غربی و غرب ایران که در ارتباط با جمعیت‌های ترک است، درصد بالایی از جهش‌های ژن GJB۲ مشاهده شد. در شمال ایران درصد ناشنوایی GJB۲ بیشتر بود، در صورتیکه در جنوب و جنوب شرق این میزان کمتر بود.

ژنوتیپ‌های ناشنوایی GJB۲ در جدول ۲ لیست شده اند.

فراوانترین ژنوتیپ، ۳۵delG / ۳۵delG بود که ٦۸/۷۲ ٪ ناشنوایی مرتبط با GJB۲ را تشکیل می‌داد.

فراوانی بعدی هتروزیگوسیتی مرکب برای جهش ۳۵delG و جهش ۳۱۷۰G>A- بود که در اقوام ترک و فارس کشور یافت شد.

جدول ۲- ژنوتیپ افراد ناشنوای وابسته به GJB2 در اقوام مختلف ایرانی							
ژنوتیپ	ایران	ترک	فارس	گیلکی و مازنی	کرد	لر	عرب	بلوچ
35delG/35delG	۱۵٦	۵۰	۵۹	۲۲	۷	۱۳	۵	-
35delG/-3170 G > A	۱٤	٤	۷	۱	۲	-	-	-
W24X/W24X	۸	-	۳	-	-	-	-	۵
312del 14/312del 14	۸	-	۷	-	-	۱	-	-
Del E120/DelE120	۱۰	۲	۵	-	۲	۱	-	-
35delG/W24X	۳	۱	-	۱	-	۱	-	-
35delG/R32H	۲	۱	-	۱	-	-	-	-
35delG/delE120	۵	۲	۱	۱	۱	-	-	-
R32H/R32H	۵	-	۱	۱	۳	-	-	-
35delG/IVS1+1 G->A	۲	-	-	-	۲	-	-	-
R127H/R127H	٤	-	۳	-	-	-	-	۱
Others	۲٦	٤	۱٤	۳	۱	۳	-	۱

تفاوت‌های اللی GJB۲ در جدول ۳ نمایش داده شده است.

دو جهش جدید ۳٦۳delC و Q۸۰L در یک هتروزیگوت مرکب ۳٦۳delC / ۳۵delG و هموزیگوت۳٦۳ delC / ۳٦۳delG و Q۸۰L / Q۸۰L یافت شد که از دو قوم فارس و ترک بودند. دو فرد مبتلا با R۱۲۷H/V۱۵۳I از قوم فارس و ترک ایران شناسایی شدند.

1 - Lucus

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۳- تنوعات اللی GJB۲ در اقوام مختلف کشور

تنوع اللی	ایران	ترک	فارس	گیلکی و مازنی	کرد	لر	عرب	بلوچ
۳۵delG	۳٦۷	۱۱۳	۱٤۱	۵۳	۳٦	۲۸	۱۱	–
W۲٤X	۲۱	۱	۸	۱	–	۱	–	۱۰
R۱۲۷H	۲٦	۱	۱۷	۱	۲	–	۱	٤
DelE۱۲۰	۲۹	۹	۱۲	۱	۷	–	–	–
-۳۱۷۰ G>A	۱۹	٤	۹	۳	۲	۱	–	–
۳۱۲del۱۱٤	۱۸	–	۱٦	–	–	۲	–	–
۳۲۹delA	۱	–	۱	–	–	–	–	–
R۳۲H	۱۲	۱	۲	۲	٦	–	۱	–
۱٦۷delT	٦	–	٤	–	–	–	–	۲
R۱۸٤P	۹	۱	۵	۱	۱	–	۱	–
IVS۱+۱ G>A	۳	–	–	–	۳	–	–	–
Q۸۰L	۲	۲	–	–	–	–	–	–
جهش‌های دیگر	۳۸	٦	۲۰	۲	۱	٦	۱	۲
پلی مورفیسم V۱۵۳I	۸۰	۱۱	۳۸	٤	۱۰	۸	۳	٦
پلی مورفیسم V۲۷I	۲۷	۱۲	۱٤	–	–	–	–	۱
پلی مورفیسم V۵۲V	۱	–	–	–	–	–	–	۱
پلی مورفیسم I٦۹I	۱	–	۱	–	–	–	–	–

علاوه بر ۳٦۳delC و Q۸۰L دو موتاسیون جدید دیگر که علت ناشنوایی افراد باشد، ۳۲۹delA/۵۰۷insAACG شناسایی شدند. شایعترین پلی مورفیسم V۱۵۳I بود که ٤/۹٪ افراد دارای این پلی مورفیسم بودند. جهش I٦۹I در یک فرد، از مرکز ایران و V۵۲V در یک فرد مبتلای عرب از جنوب غربی ایران شناسایی شد. از بین افراد اسپورادیک ۸/٦٪ ناشنوای DFNB۱ بودند.

بحث

ناشنوایی در جایگاه DFNB۱ شایعترین عامل ناشنوایی غیرسندرمی مغلوب اتوزومی در بسیاری از کشورهای دنیاست (۳۳، ۳۲، ۲٤، ۲۲، ۱۳). بصورت معمول جهش‌های ژن GJB۲ باعث ناشنوایی شده که بطور شاخص مادرزادی و ثابت است و تفاوت در شدت آن از ملایم تا عمیق را شامل می‌شود(۳-۱). بعنوان مثال جهش ۱٦۷delT در بین یهودیان اشکنازی و R۱٤۳W در آفریقایی‌ها در ژن GJB۲ شایعترند(۳۸-۳٤، ۲۲، ۱٦) .

یک حذف تقریباً ۳۰۹kb با یک نقطه شکست در ناحیه منطقه کد کننده GJB٦ باعث ناشنوایی در لوکوس DFNB۱ می‌شود(۳۹، ۳۱، ۳۰). در یک مطالعه چند ملیتی و تحلیلی از ۹ کشور، حذف GJB٦ ۵/۹ تا ۹/۷٪ همه الل‌های DFNB۱ در اسپانیا، فرانسه، انگلیس، اسرائیل و برزیل را شامل می‌شد. در بلژیک و استرالیا (۱/٤ -۱/۳٪) بود که فراوانی پایین تری را تشکیل می‌داد (۲۹). اگرچه فراوانی حذف GJB٦ در این جمعیت به اندازه ای بالا نبود که شامل تعداد زیادی بیمار هموزیگوت شود، تست ژنتیکی برای ناشنوایی در لوکوس DFNB۱ غربالگری برای ژن GJB٦ را هم شامل می‌شود. در این مطالعه پس از بررسی ۱٦۰۵ فرد مبتلا به نا شنوایی غیر سندرمی اتوزومی مغلوب، ۲۲۷ نفر (۱٤/۱٪) ناشنوایی GJB۲ را نشان دادند که این فراوانی در مقایسه با بسیاری از کشورهای دنیا درصد کمی را به خود اختصاص داده و به نظر می‌رسد جایگاه‌های دیگر ژنی در ایجاد این نوع ناشنوایی نقش داشته باشند(۳۳، ۳۲، ۲٤، ۲۲، ۱۳). جهش ۳۵delG شایعترین علت ناشنوایی GJB۲ بود که در ۷۷/۵ ٪ افراد ناشنوای DFNB۱ رخ داده بود. جمعیت ایرانی

www.SID.ir

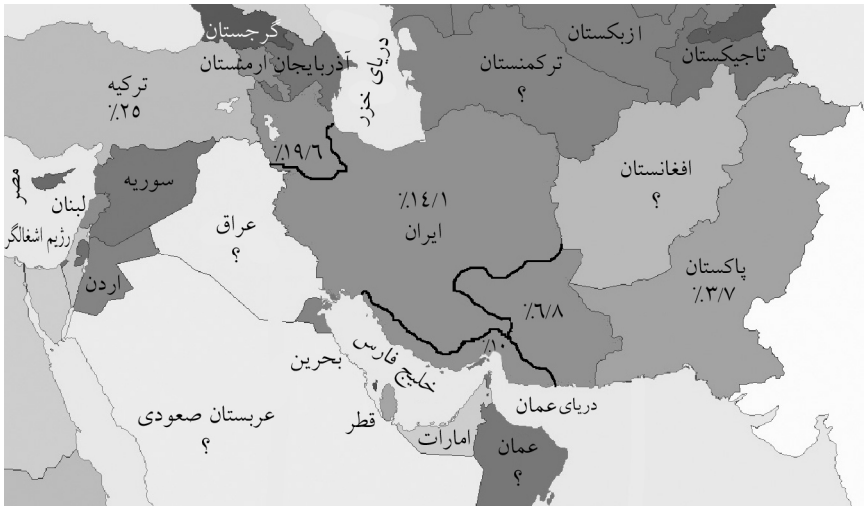
Archive of SID

شامل گروههایی از اقوام مختلف است که برای آنالیز بهتر یافته‌ها، اقوام کشورمان را با نتایج بدست آمده در مطالعات کشورهای همسایه مقایسه می‌کنیم.

جمعیت ایران شامل اقوام فارس در مرکز ایران، آذری در شمال غربی، گیلکی و مازندرانی در شمال، کردها و لرها در منطقه غرب و عرب‌ها در جنوب کشور می‌باشند. بالاترین درصد ناشنوایی وابسته به GJB۲ در شمال ایران (۳۲/۵٪) دیده شد(جدول ۱، شکل ۱).

شیب مشاهده شده برای ناشنوایی GJB۲ از شمال غربی به جنوب شرقی با اطلاعات بدست آمده در جنوب شرقی ایران جایی که جمعیت کشور از نظر نژادی با پاکستان قرابت دارد، تأیید می‌شود (شکل۲). در جنوب شرقی ایران ناشنوایی وابسته به GJB۲ ٪۶/۸ موارد ناشنوایی غیرسندرمی مغلوب اتوزومی را تشکیل می‌داد و در مطالعه‌ای در پاکستان نیز بر روی ۲۷ خانواده با ناشنوایی غیرسندرمی مغلوب اتوزومی، تنها یک خانواده(۳/۷٪)، ناشنوایی GJB۲ را نشان داد(۴۰).

شکل ۲ – فراوانی ناشنوایی GJB۲ در کشورهای همسایه در مقایسه با ایران



در جنوبی ترین قسمت ایران جایی که جمعیت عرب وجود دارد، ناشنوایی GJB۲ پیدا نشد. مطالعات ناشنوایی وابسته به ژن GJB۲ در نژاد عرب در عمان نیز هیچ جهشی را نشان نداد و جهش‌های ۳۵delG و ۱۶۷delT بهیچ عنوان مشاهده نشدند(۴۲، ۴۱). شیب ناشنوایی وابسته به GJB۲ از شمال غربی به جنوب شرقی تا استانهای حاشیه خلیج فارس و تنگه هرمز، شیب ناشنوایی جنوب به شمال اروپا را نشان می‌دهد که از مطالعات در کشورهای اروپایی بدست آمده است(۴۳، ۲۸، ۲۵، ۷).

بنابراین اهمیت زیادی دارد که از عوامل مختلف مؤثر بر ناشنوایی غیر سندرمی اتوزومی در جمعیت‌های مجزا آگاه باشیم. این اختلافات، بر روی جهش‌های ژن‌های ویژه ای که باعث ناشنوایی غیرسندرمی مغلوب اتوزومی در کشورهای مختلف می‌شوند، تأثیر می‌گذارد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه پس از بررسی ۱۶۰۵ فرد مبتلا به ناشنوایی غیر سندرمی اتوزومی مغلوب، ۲۲۷ نفر (۱۴/۱ ٪) ناشنوایی GJB۲ را نشان دادند که این فراوانی در مقایسه با بسیاری از کشورهای دنیا درصد کمی را به خود اختصاص داده است و به نظر می‌رسد جایگاه‌های دیگر ژنی در ایجاد این نوع ناشنوایی در کشورمان نقش داشته باشند. جهش ۳۵delG شایعترین علت ناشنوایی GJB۲ بود که ۷۷/۵٪ افراد ناشنوای GJB۲ را شامل می‌شد. جمعیت ایرانی شامل گروههایی از اقوام مختلف است که شامل اقوام فارس در مرکز ایران، آذری در شمال غربی، گیلکی و مازنی در شمال، کردها و لرها در منطقه غرب و عرب‌ها در جنوب کشور می‌باشند . بالاترین درصد ناشنوایی وابسته به GJB۲ در اقوام شمال ایران (۳۲/۵٪) است.

www.SID.ir

Archive of SID

تشکر و قدردانی

بر خود لازم می‌دانیم از کلیه بیماران عزیز و خانواده‌های گرامی آنان که با نهایت سعه صدر در این طرح شرکت داشتند و همچنین از کلینیک شنوایی سنجی بیمارستان حضرت رسول قدردانی نموده و از آقای دکتر ملک افضلی و کلیه عزیزانی که در شبکه پزشکی مولکولی کشور ما را همیاری نمودند، همچنین از معاونت تحقیقات و فن آوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به شماره طرح ۱۸۱۸و پشتیبانی طرح NIH شماره R۰۱-۰۲۸٤۲ (RJHS) تشکر نموده و برای آنان سلامتی و توفیقات بیشتر را آرزو نماییم.

منابع:

1- Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM. Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford: Oxford University Press. 1995. 488 p.
2- Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. Ann NY Acad Sci 1991.630:16–31.
3- Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. Nature Genet 1996; 14: 385-291
4- Lefebvre PP, Van De Water TR. Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. Brain Res Brain Res Rev 2000; 32(1): 159-62
5- Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. Am J Med Genet1993; 46:486–491.
6- Najmabadi H, Cucci RA, Sahebjam S, Kouchakian N, Farhadi M, Kahrizi K, et al. GJB2 mutations in Iranians with autosomal recessive non-syndromic sensorineural hearing loss. Hum Mutat 2002; 19:572.
7- Rothrock CR, Murgia A, Sartorato EL, Leonardi E, Wei S, Lebeis SL, et al. Connexin 26 35delG does not represent a mutational hotspot. Hum Genet 2003; 113:18-23.
8- Pagon, Roberta A., Editor-in-chief; Cassidy, Suzanne B.; Bird, Thomas C.; Dinulos, Mary Beth; Feldman, Gerald L.; Smith, Richard J.H.; Dolan, Cynthia R.; Associate editors.. Gene reviews. Seattle (WA): University of Washington; c1993-2006
9- Marziano NK, Casalotti SO, Portelli AE, Becker DL, Forge A. Mutations in the gene for connexin 26 (GJB2) that cause hearing loss have a dominant negative effect on connexin 30. Hum Mol Genet. 2003. Apr 15; 12(8):805-12.
10- Falk MM. Biosynthesis and structural composition of gap junction intercellular membrane channels. Eur J Cell Biol. 2000. Aug; 79(8):564-74.
11- Kelsell DP, Dunlop J, Hodgins MB. Human diseases: clues to cracking the connexin code? Trends Cell Biol. 2001 Jan;11(1):2-6.
12- 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: 2211-2216
13- Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, Kimberling WJ. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. Am J Hum Genet. 1998; 62:792-799
14- Frei K, Szuhai K, Lucas T, Weipoltshammer K, Schofer C, Ramsebner R, Baumgartner WD, Raap AK, Bittner R, Wachtler FJ, Kirschhofer K. Connexin 26 mutations in cases of sensorineural deafness in eastern Austria. Eur J Hum Genet. 2002. Jul; 10(7):427-32.
15- Maheshwari M, Vijaya R, Ghosh M, Shastri S, Kabra M, Menon PS. Screening of families with autosomal recessive non-syndromic hearing impairment (ARNSHI) for mutations in GJB2 gene: Indian scenario. Am J Med Genet A. 2003. Jul 15; 120(2):180-4.
16- Park HJ, Hahn SH, Chun YM, Park K, Kim HN. Connexin26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss. Laryngoscope. 2000; 110:1535-1538.
17- Carrasquillo MM, Zlotogora J, Barges S, Chakravarti A. Two different connexin 26 mutations in an inbred kindred segregating nonsyndromic recessive deafness: implications for genetic studies in isolated populations. Hum Mol Genet 1997; 6:2163–2172.
18- Chaib H, Lina-Granade G, Guilford P, Plauchu H, Levilliers J, Morgon A, et al. A gene responsible for a dominant form of neurosensory nonsyndromic deafness maps to the NSRD1 recessive deafness gene interval. Hum Mol Genet 1994; 3:2219–2222.
19- Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. Hum Mol Genet 1997; 6:2173–2177.
20- Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, et al. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness. Nature. 1997; 387: 80–83.
21- Maw MA, Allen-Powell DR, Goodey RJ, Stewart IA, Nancarrow DJ, Hayward NK, et al. The contribution of the DFNB1 locus to neurosensory deafness in a Caucasian population. Am J Hum Genet 1995; 57:629-635.
22- Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Friderici K, Fisher R, et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. N Engl J Med.1998; 339:1500-1505.
23- Van Camp G, Willems PJ, Smith RJH. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. Am J Hum Genet. 1997; 60:758–764.
24- Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, et al. Connexin 26 mutations associated with the most common form of nonsyndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. Hum Mol Genet. 1997; 6:1605–1609.
25- Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G, Melchionda S, Petersen M, Brondum-Nielsen K, et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG. Eur J Hum Genet 2000; 8:19-23.
26- 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; 281:2211-2216.
27- Lench N, Houseman M, Newton V, Van Camp G, Mueller R. Connexin-26 mutations in sporadic non-syndromal sensorineural deafness. Lancet. 1998; 351:415.
28- Lucotte G, Mercier G. Meta-analysis of GJB2 mutation 35delG frequencies in Europe. Genet Test. 2001; 5:149-152.
2- Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Del Castillo FJ, Brownstein Z, Marlin S, Adina Q, et al. Prevalence and evolutionary origins of the del(GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing-impaired subjects: a multicenter study. Am J Hum Genet. 2003; 73:1452-1458.
30- Del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Del Castillo FJ, Alvarez A, Telleria D, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. N Engl J Med. 2002; 346:243-249.
31- Stevenson VA, Ito M, Milunsky JM. Connexin-30 deletion analysis in connexin-26 heterozygotes. Genet Test. 2003; 7:151-154.
32- Estivill X, Fortina P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Agruma L, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. Lancet.1998; 351:394-398.
33- Scott DA, Kraft ML, Stone EM, Sheffield VC, Smith RJ. Connexin mutations and hearing loss. Nature 1998; 391:32.
34- Brobby GW, Muller-Myhsok B, Horstmann RD. Connexin 26 R143W mutation associated with recessive nonsyndromic sensorineural deafness in Africa. N Engl J Med. 1998; 338:548-550.
35- Hamelmann C, Amedofu GK, Albrecht K, Muntau B, Gelhaus A, Brobby GW, et al. Pattern of connexin 26 (GJB2) mutations causing sensorineural hearing impairment in Ghana. Hum Mutat 2001; 18:84-85.
36- Lerer I, Sagi M, Malamud E, Levi H, Raas-Rothschild A, Abeliovich D. Contribution of connexin 26 mutations to nonsyndromic deafness in Ashkenazi patients and the variable phenotypic effect of the mutation 167delT. Am J Med Genet 2000; 95:53-56.

www.SID.ir

Archive of SID

37- Shahin H, Walsh T, Sobe T, Lynch E, King MC, Avraham KB, et al. Genetics of congenital deafness in the Palestinian population: multiple connexin 26 alleles with shared origins in the Middle East. Hum Genet 2002;110:284-289.
38- Sobe T, Vreugde S, Shahin H, Berlin M, Davis N, Kanaan M, et al. The prevalence and expression of inherited connexin 26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss in the Israeli population. Hum Genet. 2000; 106:50-57.
39- Erbe CB, Harris KC, Runge-Samuelson CL, Flanary VA, Wackym PA. Connexin 26 and connexin 30 mutations in children with nonsyndromic hearing loss. Laryngoscope 2004; 114:607-611.
40- Brown KA, Janjua AH, Karbani G, Parry G, Noble A, Crockford 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; 5:169-173.
41- Simsek M, Al-Wardy N, Al-Khabory M. A seminested PCR test for simultaneous detection of two common mutations (35delG and 167delT) in the connexin-26 gene. Mol Diagn.2001a; 6:63-67.
42- Simsek M, Al-Wardy N, Al-Khayat A, Shanmugakonar M, Al-Bulushi T, Al-Khabory M, et al. Absence of deafness-associated connexin-26 (GJB2) gene mutations in the Omani population. Hum Mutat. 2001b; 18:545-546.
43- Van Laer L, Coucke P, Mueller RF, Caethoven G, Flothmann K, Prasad SD, et al. A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment. J Med Genet. 2001; 38:515-518.

www.SID.ir

Archive of SID

Prevalence Study of GJB2 Gene Mutations in Iranian Ethnics

Kahrizi K.[1], Bazzazzadegan N.[2], Mohseni M.[2], Nikzat N.[2], Jalalvand Kh.[2], Riazalhosseini Y.[2], Shafaghati Y.[3], Arjangi S.[2], Javan Kh.[2], Daneshi A.[4], Farhadi M.[4], Emamjomeh H.[5], Dehghani A.[5], Khodaei H.[5], Azadeh B.[5], Naghavi A.[5], Oveysi J.[5], Khoshaeen A.[5], Poorfatemi F.[5], Rajabi M.[5], Malbeen J.[5], Sephavand M.[5], Yazdan H.[5], Nikooei P.[5], Taghdiri M.[5], Jankhah A.[5], Habibi F.[5], Sobhani M.[5], Poorfahim H.[5], Mojahedi F.[5], Reyhanifar F.[5], Farshidi Sh.[5], Smith R.J.[6], Najmabadi H.[7]

Abstract

Objective: Hereditary hearing loss (HHL) is a very common disorder. When inherited in an autosomal recessive manner, it typically presents as an isolated finding. Interestingly and unexpectedly, in spite of extreme heterogeneity, mutations in one gene, GJB2, are the most common cause of congenital severe-to-profound deafness in many different populations. In this study, we assessed the contributions made by *GJB2* mutations and deletion in a portion of *GJB6* to the autosomal recessive non-syndromic deafness genetic load in Iran.

Materials & Methods: In this descriptive and cross – sectional study1605 probands from 1605 different nuclear families with autosomal recessive non-syndromic hearing loss were investigated. Hearing loss tests and clinical examination were done and 10 ml blood was drawn as DNA source. After study of 35delG mutation by ARMs PCR, negative or heterozygote individuals were sent to IOWA University for detection of other GJB2 mutations.

Results: *GJB2*-related deafness was found in 243 families (15.1%).

Conclusion: Varient geographic pattern for *GJB2*-related deafness has considerable results in Iran in comparable with other study in Europe and our neighboring countries and deletion in GJB6. [Δ (*GJB6*-D13S1830)] hasn't been detected in our studied population.

Keywords: GJB2 mutations / 35delG / Iran / Hereditary hearing loss / Autosomal inheritance

Receive date: 16/7/2007
Accept date: 23/1/2008

1- Pediatrist, Associate Professor of University of Welfare & Rehabilitation Sciences, Genetics Researches Center
2- Genetics Researches Center of University of Welfare & Rehabilitation Sciences, Genetics Researches Center
3- Pediatrist, Assistant Professor of University of Welfare & Rehabilitation Sciences
4- E.N.T. Researches Center of Iran University of Medical Sciences
5- State welfare Organization (I.R.I)
6- Ear – Nose – Throat Surgeon, E.N.T. Researches Center, Head & Neck Sergury, IOWA University, U.S.A
7- Ph.D. of Genetics, Professor of University of Welfare & Rehabilitation Sciences

* E-mail: hnajm@uswr.ac.ir

www.SID.ir