

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Α' ΚΑΙ Β' ΩΡΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Διπλωματική εργασία με θέμα:

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΚΩΦΩΣΗΣ :ΤΙ ΞΕΡΟΥΜΕ ΣΗΜΕΡΑ

υπεβλήθη για την απόκτηση μεταπτυχιακού διπλώματος στην
Ακουολογία-Νευροωτολογία

Πλουμίδου Αικατερίνη

Αθήνα, 2019

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

DR ΘΩΜΑΣ ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Β'ΩΡΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Ευχαριστίες

Θέλω να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές μου του προγράμματος, αλλά και όλους τους διδάσκοντες που με βοήθησαν να φτάσω μέχρι εδώ. Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους γονείς μου για την αμέριστη συμπαράσταση τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
1.1 Επιδημιολογία της βαρηκοΐας.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ.....	8
2.1 Αρχές Γενετικής.....	8
2.2 Γενετική επιδημιολογία.....	9
2.3 Συνδρομική βαρηκοΐα.....	10
2.3.1 Αυτοσωμικοί υπολειπόμενοι χαρακτήρες.....	11
2.3.2 Αυτοσωμικά επικρατές συνδρομική βαρηκοΐα.....	14
2.3.3 Συνδεδεμένη με το X συνδρομική βαρηκοΐα.....	19
2.4 Μη συνδρομική βαρηκοΐα.....	20
2.4.1 Τύποι μη συνδρομικής βαρηκοΐας.....	20
2.4.2 Γονίδια της μη συνδρομικής βαρηκοΐας.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ- Η ΒΑΡΗΚΟΪΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ.....	36
3.1 Διάγνωση της συγγενούς βαρηκοΐας.....	36
3.2 Συχνότητα βαρηκοΐας στην Ελλάδα.....	36
3.3 Μέθοδοι γενετικής ανάλυσης.....	38
3.4 Γενετική θεραπεία, προκλήσεις και προοπτικές για τη βαρηκοΐα.....	41
3.5 Θεραπεία με βλαστοκύτταρα -προκλήσεις και προοπτικές.....	45
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	48

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.

Ο σκοπός της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι η αδρή περιγραφή των γονιδίων που προκαλούν συγγενή βαρηκοΐα. Η συγγενής βαρηκοΐα μπορεί να οφείλεται είτε σε γενετικούς παράγοντες είτε σε περιβαλλοντικούς. Η συγκεκριμένη πτυχιακή μελέτη επικεντρώνεται στους γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι με το πέρασμα του χρόνου και τη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες καταλαμβάνουν όλο και περισσότερα ποσοστά στην εμφάνιση συγγενούς βαρηκοΐας και συγκεκριμένα πάνω από το 60%. Η συγγενής βαρηκοΐα χωρίζεται σε συνδρομική που καταλαμβάνει ένα ποσοστό της τάξης του 30% και μη συνδρομική ένα ποσοστό της τάξης του 70%. Αυτό που θα πρέπει να τονιστεί είναι το γεγονός ότι το 78% των γονιδίων που προκαλούν μη συνδρομική βαρηκοΐα είναι τα αυτοσωμικά υπολειπόμενα γονίδια, εκ των οποίων το 50% οφείλονται σε μεταλλάξεις του γενετικού τόπου DFNB1 και συγκεκριμένα εμπεριέχονται τα γονίδια connexin 26 (GJB2) και connexin 30 (GJB6). Η μετάλλαξη 35delG του γονιδίου της connexin 26 αντιπροσωπεύει πάνω από 90% των μεταλλάξεων της νόσου με συχνότητα φορέων 3.5% -4% στον ελληνικό πληθυσμό. Δηλαδή παρόμοιο ποσοστό με τη συχνότητα φορέων κυστικής ίνωσης και β θαλασσαιμίας Επιπλέον, η συνδυαστική ύπαρξη ετερόζυγων ελλειμάτων του γονιδίου GJB6 cx30 μεγέθους 309 kb και ετερόζυγων μεταλλάξεων του GJB2 οδηγούν σε αντίστοιχη εκδήλωση της νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Με το συγκεκριμένο ποσοστό της μετάλλαξης του γονιδίου στον ελληνικό πληθυσμό πρέπει να γίνεται προγεννητικός έλεγχος. Προτείνεται η εφαρμογή προγεννητικού ελέγχου για τη μετάλλαξη 35delG της κοννεξίνης 26, για τη μετάλλαξη της κοννεξίνης 30, δεδομένου ότι η μετάλλαξη της κοννεξίνης 30 διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο στην εκδήλωση βαρηκοΐας ακόμη και σε ετεροζύγο γονότυπο καθώς και των μιτοχονδριακών μεταλλάξεων όπως η A1555G και η C1494T, λόγω του γεγονότος ότι κληρονομούνται από τη μητέρα. Η γονιδιακή θεραπεία και θεραπεία με βλαστοκύτταρα βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο με υποσχόμενα αποτελέσματα σε πειραματόζωα αλλά όχι ακόμη σε ανθρώπους.

ABSTRACT AND CONCLUSIONS

Primary aim of this particular essay is to give a rough description of the genes that are responsible for the development of congenital hereditary hearing loss. Hereditary hearing loss might have genetic or environmental causes. This essay is focused on genetic factors, which are increasing in total percentages as opposed to environmental factors, due to better standards of living than before.

Congenital hearing loss can be divided in syndromic (30%) and non syndromic (70%). About 78% of non syndromic hearing loss is inherited in an autosomal recessive way, while 50% of these cases are caused by mutations in DFNB1 locus, in GJB2 and GJB6 genes, that encode connexin 26 and connexin 30 proteins. 35DelG mutation in GJB2 gene is present in more than 90% of total mutations responsible for the disease. Its frequency in population is very high, (3,5 to 4%), a percentage that is approximately equal to the mutation that causes cystic fibrosis or beta thalassaemia.

CONCLUSIONS :With this high percentage, it can easily be understood that prenatal control is necessary in the Greek population in order to identify these specific mutations. In this essay, it is considered of paramount importance for future parents to pre-screen for the mutation 35delG of the gene GJB2, for the mutation of the gene GJB6, given the fact that connexin 30 protein regulates connexin 26 expression, as much as for mitochondrial mutations A1555G and C1494T due to the fact that the latter mutations are exclusively inherited from the mother. Gene therapy and stem cell therapy are promising and have successful results in experimental models but still not in humans.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Επιδημιολογία της βαρηκοΐας.

Η συγγενής βαρηκοΐα αποτελεί το πιο συχνό νόσημα των αισθητηρίων οργάνων του ανθρώπου που ξεπερνά ακόμη και τα ποσοστά της τύφλωσης και επηρεάζει όλους τους ανθρώπους ανεξαρτήτου φύλου και ηλικίας. Πλήττει περίπου 70 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και το 50-60% εξ'αυτών οφείλονται σε γενετικά αίτια. Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα ποσοστά περιστατικών που εμφανίζουν πολύ μεγάλου βαθμού συγγενή νευροαισθητήρια βαρηκοΐα είναι σημαντικά και αγγίζουν τη 4 στις 10000 γεννήσεις, (1), ενώ τα γενικότερα ποσοστά της νευροαισθητήριας συγγενούς βαρηκοΐας είναι 1 στα 1000 γεννήσεις. Στις ΗΠΑ, η συγγενής βαρηκοΐα είναι τόσο συχνή που ξεπερνά σε ποσοστά το σύνδρομο Down και την PKU (φαινυλκετονουρία). Υπολογίζεται ότι περίπου 4000 παιδιά γεννιούνται κάθε χρόνο με κάποια μορφή σοβαρής αμφίπλευρης βαρηκοΐας και άλλα 8000 γεννιούνται με μονόπλευρη ή ήπια-μεσαία αμφίπλευρη SNHL. (2) Στις αναπτυσσόμενες χώρες, πιστεύεται ότι τα ποσοστά συγγενούς βαρηκοΐας είναι πολύ υψηλότερα, λόγω έλλειψης καθολικού νεογνικού ελέγχου (KNEA). Οι επιπτώσεις της βαρηκοΐας στα παιδιά τόσο σε προσωπικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο είναι καταστροφικές εάν και εφόσον δε ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισης. (1)

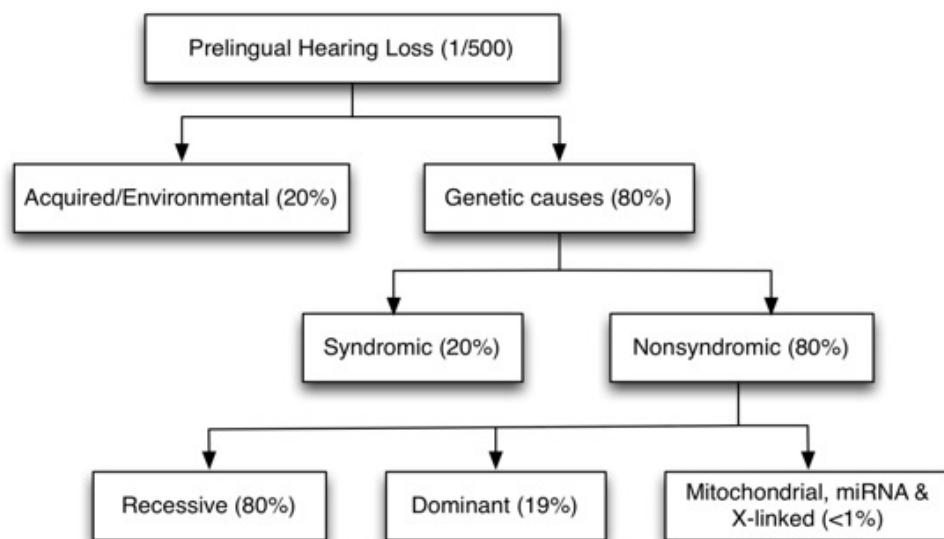
Το υπόλοιπο ποσοστό που κυμαίνεται στο 40-50% των περιστατικών, έχουν ως αιτία περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως παραδείγματος χάρη την ωτοτοξικότητα από φάρμακα και κυρίως των αμινογλυκοσιδών, την προωρότητα, τον νεογνικό τραυματισμό, την υπερχοληρεθρυναίμια, την περιγεννητική υποξεία, τον μηχανικό αερισμό στις μονάδες εντατικής θεραπείας, την επιμόλυση της κύησης από διάφορους ιούς και βακτηρια (STORCH syphilis, toxoplasmosis, rubella, CMV and Herpes, σύφιλη, τοξοπλάσμωση, ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊό και έρπητα).

Όμως, όσο περισσότερο προχωρά η τεχνολογία και οι συνθήκες διαβίωσης και ενημέρωσης του κοινού βελτιώνονται, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μειώνονται όλο και περισσότερο στη συμβολή ανάπτυξης της συγγενούς νευροαισθητήριας βαρηκοΐας, ενώ οι γενετικές αιτιολογίες καταλαμβάνουν όλο και περισσότερο ποσοστό με το πέρασμα του χρόνου στην αιτιολογία της νευροαισθητηρίου συγγενούς βαρηκοΐας. (3)

Από το τέλος του προηγούμενου αιώνα, είναι διαδεδωμένος ο καθολικός νεογνικός έλεγχος (KNEA) τόσο στις ΗΠΑ όσο και σε αρκετές χώρες βορείου Ευρώπης, ο οποίος επιτρέπει την ανίχνευση της βαρηκοΐας σε πρώιμο στάδιο προκειμένου να αντιμετωπιστεί σε εύλογο

χρονικό διάστημα η καταστροφική επίδρασή της. Με βάση τα στατιστικά που έχουν προκύψει από τον KNEA, η υπολογιζόμενη συχνότητα μόνιμης αμφίπλευρης βαρηκοΐας είναι 1,33 στις 1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Η επανάληψη του KNEA σε παιδιά ηλικίας δημοτικού δείχνει ότι αυτό το ποσοστό αυξάνεται στα 2,83 στα 1000 παιδιά και στη μετέπειτα εφηβεία αναπτύσσεται σε 3,5 στα 1000 παιδιά. Αυτή η αύξηση των κρουσμάτων σε σχέση με την ηλικία πιθανώς οφείλεται στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων αλλά κυρίως σε γενετικούς παράγοντες που δεν έχουν ανιχνευθεί και που εμφανίζουν δράση σε μεταγλωσσικό αναπτυξιακό στάδιο. Για κάποιους τύπους βαρηκοΐας, όπως το φάσμα των διαταραχών της κεντρικής ακουστικής επεξεργασίας, δε μπορεί να γίνει καταληκτική διάγνωση στα νεογνήνητα, καθώς δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμη οι γλωσσικές ικανότητες (4). Δεδομένα που έχουν καταγραφεί και που αφορούν την επικράτηση της μεταγλωσσικής βαρηκοΐας πολλές φορές είναι αντικρουόμενα.

Στις χώρες που δεν ακολουθείται πρόγραμμα καθολικού νεογνικού ελέγχου, τα ποσοστά εμφάνισης ποικίλουν από 19 στα 1000 νεογνήνητα στις υποσαχάριες περιοχές της Αφρικής έως και 24 στα 1000 νεογνήνητα στη Νότιο Ασία. Η μεγάλη διαφορά ανάμεσα στα ποσοστά εμφάνισης συγγενούς βαρηκοΐας στις ανεπτυγμένες χώρες που εφαρμόζουν KNEA και στις αναπτυσσόμενες που δεν εφαρμόζουν, οφείλεται στην έλλειψη κρατικής προληπτικής μέριμνας και πολιτικής λόγω ανεπάρκειας κρατικών πόρων και στην αυξημένη εμφάνιση παραγόντων κινδύνου (4) όπως οι λοιμώξεις από ιούς, η έλλειψη καθολικού εμβολιασμού, η έκθεση σε ωτοτοξικούς παράγοντες, η προσβολή από μηνιγγίτιδα ανεξαρτήτου αιτιολογίας, και η άκρα φτώχεια. Σχεδόν οι μισές περιπτώσεις βαρηκοΐας είναι αποτρέψιμες, ενώ το 30% περίπου των παιδιών με κώφωση έχουν κάποια άλλη μορφή αναπηρίας και γνωστική δυσλειτουργία (5).



Εικόνα 1: Αιτίες και ποσοστά συγγενούς προγλωσσικής βαρηκοΐας στις ανεπτυγμένες χώρες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ

2.1 Αρχές Γενετικής

Προκειμένου να εξηγήσουμε πώς ταξινομείται η βαρηκοΐα που οφείλεται σε γενετικά αίτια, είναι απαραίτητη η αναφορά σε όρους γενετικής. Ο κάθε φυσιολογικός άνθρωπος περιέχει σε κάθε πυρήνα του κυττάρου του 46 χρωμοσώματα. Αυτά ταξινομούνται σε ζεύγη, όπου σε κάθε ζεύγος ένα χρωμόσωμα είναι πατρικής και ένα μητρικής προέλευσης. Από αυτά, τα 22 ζεύγη ονομάζονται αυτοσωμικά και δεν παρουσιάζουν καμία διαφορά ανάμεσα στα φύλα. Το 23ο ζεύγος ονομάζεται φυλετικό και καθορίζει το φύλο στον άνθρωπο. Ένα θηλυκό άτομο περιέχει 2 X χρωμοσώματα στον πυρήνα κάθε σωματικού κυττάρου του, ενώ τα αντίστοιχα χρωμοσώματα σε ένα αρσενικό άτομο είναι ένα X και ένα Y χρωμόσωμα. Με βάση τον πρώτο νόμο του Μέντελ, το νόμο του διαχωρισμού των αλληλόμορφων γονιδίων, κατά την παραγωγή των γαμετών, συμβαίνει αποχωρισμός των ομολόγων χρωμοσωμάτων και κατ' επέκταση και των αλληλόμορφων γονιδίων που περιέχουν, ενώ ο μεν συνδυασμός των αλληλόμορφων διαφορετικών γενετικών τόπων και ο δε συνδυασμός γαμετών για τη δημιουργία ζυγωτού είναι εντελώς τυχαίος.

Τα χρωμοσώματα αποτελούνται από DNA το οποίο είναι το γενετικό υλικό όλων των κυτταρικών οργανισμών, ενώ συνολικά όλα τα χρωμοσώματα ενός ανθρώπινου κυττάρου περιέχουν περί τα 25.000 γονίδια τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Τα αλληλόμορφα γονίδια, δηλαδή οι διαφορετικές μορφές του ίδιου γονιδιακού τόπου, είναι αυτό που κάνει όλους τους ανθρώπους μοναδικούς, αφού επιτρέπει τη δημιουργία γενετικής ποικιλομορφίας. Πολλές φορές, όμως, δημιουργούνται αλληλόμορφα γονίδια τα οποία οδηγούν στην έκφραση μη λειτουργικών πρωτεϊνικών μορίων και κατ'επέκταση να παράγεται πρωτεΐνη που δεν διεκπεραιώνει το ρόλο της και να προκληθεί δυσλειτουργία στον οργανισμό και σε πολλές περιπτώσεις πρόωρο θάνατο. Για παράδειγμα, αν κάποια μετάλλαξη συμβεί σε ένα φυσιολογικό αλληλόμορφο, σε ένα γονίδιο το οποίο εκφράζεται σε κυτταρικό τύπο του έσω ωτός και παραχθεί μια πρωτεΐνη η οποία είναι μη λειτουργική, μπορεί να προκληθεί κώφωση. Όμως, σε πολλές περιπτώσεις, παρόλο που σε ένα άτομο μπορεί να υφίσταται μια τέτοια μετάλλαξη, εντούτοις να μην επηρεάζεται ο φαινότυπος του ατόμου αυτού. Αυτό συμβαίνει επειδή ο άνθρωπος είναι διπλοειδής οργανισμός, δηλαδή εμπεριέχει τη γενετική πληροφορία

σε δύο αντίγραφα. Οπότε, αν το ένα αλληλόμορφο έχει φυσιολογική αλληλουχία βάσεων και κωδικοποιεί μια φυσιολογική πρωτεΐνη, τότε πολύ πιθανό είναι το άτομο να ακούει κανονικά. Τότε, λέμε ότι η ασθένεια κληρονομείται με υπολειπόμενο τρόπο, δηλαδή το άτομο που είναι ετερόζυγο (περιέχει δύο διαφορετικά αλληλόμορφα για τον ίδιο γονιδιακό τόπο) έχει φαινότυπο φυσιολογικού ατόμου και άρα η ασθένεια εκδηλώνεται μόνο σε ομόζυγα για το υπολειπόμενο αλληλόμορφο άτομα. Ως ομόζυγα άτομα θεωρούμε τα άτομα που περιέχουν δύο ίδια αλληλόμορφα για ένα συγκεκριμένο γονίδιο. Από την άλλη, υπάρχουν και αλληλόμορφα τα οποία είναι υπεύθυνα για μια νόσο, όπως η βαρηκοΐα και να κληρονομούνται με επικρατή τρόπο. Σε αυτήν την περίπτωση, το μη λειτουργικό μόριο που προκύπτει από την έκφραση του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου, μπορεί να εμπλέκεται στη λειτουργία του φυσιολογικού και να παρεμποδίζεται η εκτέλεση της διεργασίας και το άτομο να εκδηλώνει τη νόσο παρόλο που εμπεριέχεται σε αυτόν φυσιολογικό αλληλόμορφο. Το σύνολο των χαρακτηριστικών ενός ατόμου, όπως οι διάφορες βιοχημικές διεργασίες ή η εξωτερική εμφάνιση, αποτελούν το φαινότυπο του ατόμου για το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό, ενώ ο αντίστοιχος γονότυπος είναι τα αλληλόμορφα που περιέχει. (1)

2.2 Γενετική επιδημιολογία

Η κώφωση που οφείλεται σε γενετικά αίτια είναι ένα από τα πιο βασικά παραδείγματα πολυγονιδιακής νόσου που παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια. Παράδειγμα αποτελεί το γεγονός ότι κάθε άτομο που πάσχει από το σύνδρομο Waardenburg (WS) τύπου 1 δε θα εκδηλώσει όλα τα χαρακτηριστικά όπως ετεροχρωμία της ίριδος, συνοφρυωμένα τόξα κλπ. Αυτή η ποικιλία στους γενετικούς τόπους που εμπλέκονται στην ασθένεια έχει φέρει σύγχυση σε πολλές μελέτες γενετικής της βαρηκοΐας, καθώς μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια μπορεί να δίνουν παρόμοια κλινική εικόνα, ενώ ταυτόχρονα μπορεί σε ένα γονιδιακό τόπο να υφίστανται πολλαπλά αλληλόμορφα που να έχουν ως αποτέλεσμα να δίνουν πολλούς διαφορετικούς φαινοτύπους. Ένα τρανταχτό παράδειγμα αυτής της πολυπλοκότητας αποτελεί η διγενής κληρονομικότητα όπου προκειμένου να υπάρχει ένας φαινότυπος (πχ κώφωση) πρέπει να συνυπάρξουν δύο μεταλλάξεις σε αυτοσωμικά υπολειπόμενα γονίδια (συνύπαρξη μετάλλαξης του GJB2 και GJB6 σε μη συνδρομική βαρηκοΐα) (6). Επιπλέον ένας φαινότυπος μπορεί να είναι τόσο διακριτικός που να μην εμφανίζεται στη συγκεκριμένη γενιά δίδοντας την εντύπωση ότι η νόσος έχει απαλειφθεί, Τέτοια μετάλλαξη η οποία φέρει αυτά τα χαρακτηριστικά λέγεται ότι ακολουθεί ατελή διεισδυτικότητα. (1). Παρά τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές στη μελέτη της γενετικής αιτιολογίας της βαρηκοΐας, έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος όσον αφορά την αναγνώριση των γονιδίων που εμπλέκονται στην

εμφάνιση της νόσου, όπως επίσης και η μοριακή προσέγγιση της γενετικής επιδημιολογίας της κώφωσης έχει συντελέσει στο να εντοπιστούν τα αλληλόμορφα που ευθύνονται για τη βαρηκοΐα, ενώ το είδος και η συχνότητα εμφάνισης των αλληλομόρφων μεταβάλλονται από περιοχή σε περιοχή και από πληθυσμό σε πληθυσμό (3) Οι μορφές βαρηκοΐας που οφείλονται σε γενετικά αίτια μπορεί να έχουν σταδιακή ανάπτυξη, και, όπως συμβαίνει και με το χρόνο εμφάνισης και μπορεί να παρουσιαστούν σε νεογνική ηλικία, ακόμη και στην παιδική. Οι προοδευτικές μορφές βαρηκοΐας δυσχεραίνουν ένα μεγάλο μέρος του ανθρώπινου πληθυσμού (3)

Περίπου το 80% της συγγενούς βαρηκοΐας γενετικής αιτιολογίας είναι μη συνδρομική, δηλαδή δε συνδέεται με κάποια σύνδρομο και σε αυτές τις περιπτώσεις το 80% οφείλεται σε αυτοσωμικά υπολειπόμενα γονίδια. Όσον αφορά τις υπόλοιπες περιπτώσεις, το 20-30% οφείλεται σε αυτοσωμικά επικρατή και μόνο το 2% οφείλεται στο X χρωμόσωμα και το 1% να οφείλεται σε μιτοχονδριακό DNA που κληρονομείται αποκλειστικά από τη μητέρα. Οι κληρονομικές μορφές βαρηκοΐας εμφανίζουν μεγάλο εύρος βαρύτητας, από ήπια έως πολύ σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα. Συνήθως οι αυτοσωμικά υπολειπόμενες και οι συνδεδεμένες με το X τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερη σοβαρότητα δηλαδή πολύ μεγάλου βαθμού νευροαισθητήρια βαρηκοΐα προγλωσσικού τύπου (οι βαρηκοΐες του X χρωμοσώματος μπορεί να εμπεριέχουν και βαρηκοΐα αγωγιμότητας η μικτού τύπου) από ότι αυτές που κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο οι οποίες συνήθως εμφανίζονται μεταγλωσσικά και με λιγότερο σοβαρού βαθμού φαινότυπο.

2.3 Συνδρομική βαρηκοΐα

Η συνδρομική βαρηκοΐα είναι αυτή που σχετίζεται με συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά και αποτελεί το 30% των συνολικών περιπτώσεων βαρηκοΐας που οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες. Υπάρχουν περίπου 400 σύνδρομα τα οποία εμπεριέχουν σαν σύμπτωμα τη βαρηκοΐα, αλλά τα πιο συχνά είναι το σύνδρομο Usher, το σύνδρομο Pendred, και το σύνδρομο Jervell Lange-Nielsen. Σε κάποια από τα σύνδρομα στα οποία εμφανίζεται και βαρηκοΐα, εκείνη οφείλεται σε πολλαπλά αλληλόμορφα και για αυτό εμφανίζει και μεγάλη ετερογένεια. Αυτό σημαίνει ότι αν και η ασθένεια είναι μονογονιδιακή, εν τούτοις τα αλληλόμορφα υπεύθυνα για αυτή την ασθένεια είναι πολλά. Για τον εντοπισμό του γονιδιακού τόπου αυτού στον οποίο οφείλεται σε κάποιον ασθενή η βαρηκοΐα που αναπτύσσει, πρέπει να εξεταστούν πρώτα τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού για μια στοχευμένη ανίχνευση. (3) Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται όλα τα σύνδρομα που προκαλούν απώλεια ακοής (7)

Gene (OMIM)	Location	Inheritance
Alport syndrome		
COL4A3	2q36.3	Autosomal recessive
COL4A4	2q36.3	Autosomal recessive
COL4A5	Xq22.3	X-linked recessive
Branchio-Oto-Renal syndrome		
EYA1	8q13.3	Autosomal dominant
SIX5	19q13.32	Autosomal dominant
SIX1	14q23.1	Autosomal dominant
CHARGE syndrome		
SEMA3E	7q21.11	Autosomal dominant
CHD7	8q12.2	Autosomal dominant
Jervell & Lange-Nielsen syndrome		
KCNQ1	11p15.5-15.4	Autosomal recessive
KCNE1	21q22.12	Autosomal recessive
Norrie disease		
NDP	Xp11.3	X-linked recessive
Pendred syndrome		
SLC26A4	7q22.3	Autosomal recessive
FOXI1	5q35.1	Autosomal recessive
KCNJ10	1q23.2	Autosomal recessive
Ferrault syndrome		
HSD17B4	5q23.1	Autosomal recessive
HARS2	5q31.3	Autosomal recessive
CLPP	19p13.3	Autosomal recessive
LARS2	3p21.31	Autosomal recessive
TWINK	10q24.21	Autosomal recessive
EPAL1	17q11.2	Autosomal recessive
Stickler syndrome		
COL2A1	12q13.11	Autosomal dominant
COL11A1	1p21	Autosomal dominant
COL11A2	6p21.32	Autosomal recessive/dominant
COL9A1	6q13	Autosomal recessive
COL9A2	1p34.2	Autosomal recessive
Treacher Collins syndrome		
TCOF1	5q32-q33.1	Autosomal dominant
POLR1D	13q12.2	Autosomal dominant
POLR1C	6p21.1	Autosomal recessive
Usher syndrome		
MYO7A	11q13.5	Autosomal recessive
USH1C	11p15.1	Autosomal recessive
CDH23	10q22.1	Autosomal recessive
PCDH15	10q21.1	Autosomal recessive

Πίνακας 1: Σύνδρομα που προκαλούν βαρηκοΐα (7)

2.3.1 Αυτοσωμικοί υπολειπόμενοι χαρακτήρες

2.3.1.1 Σύνδρομο Pendred (PDS)

Το γονίδιο που βρίσκεται στο γενετικό τόπο DFNB4 και που σχετίζεται με τη βαρηκοΐα είναι το *SLC26A4*. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό προκαλούν το σύνδρομο Pendred που είναι υπεύθυνο για το 10% της προγλωσσικής βαριάς μορφής βαρηκοΐας στους ανθρώπους και επομένως το πιο κοινό σύνδρομο που προκαλεί συνδρομική βαρηκοΐα. Το σύνδρομο αυτό εμφανίζει αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Η πρωτεΐνη Pendrin είναι ένας μεταφορέας ανιόντων που εκφράζεται στα κύτταρα του ελλειπτικού και σφαιρικού κυστιδίου, στον ενδολεμφικό πόρο και σάκο όπου παίζει ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης της λέμφου στο έσω αυτί. Η πρωτεΐνη αυτή επίσης εκφράζεται στα κύτταρα του θυρεοειδούς και ρυθμίζει τη ροή του ιωδίου σε αυτόν. (1) Σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί βρογχοκήλη, αλλά συνήθως είναι ευθυρεοειδικά τα άτομα και μόνο σε κάποιες περιπτώσεις εκδηλώνεται

αυξημένη έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης και ίσως εμφανιστεί υποθυρεοειδισμός. (8). Το σύνδρομο Pendred χαρακτηρίζεται από σοβαρού βαθμού αμφοτερόπλευρης νευροαισθητήριας βαρηκοΐας, από δομικές ανωμαλίες του έσω ωτός, όπως εμφάνιση διευρυμένου υδραγωγού της αιθούσης με ή χωρίς δυσπλασία του κοχλία, βρογχοκήλη με φυσιολογικά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών. Σε μια από τις μελέτες που διεξήχθησαν φάνηκε ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο *SLC2644* ήταν συχνά αιτία για ανωμαλίες των οστών. (1, 3)

2.3.1.2 Σύνδρομο Usher

Το σύνδρομο Usher, εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, τόσο στα κλινικά συμπτώματα, όσο και στα γονίδια υπεύθυνα για το φαινότυπο του συνδρόμου. Έχουν εντοπιστεί πάνω από 16 γονιδιακοί τόποι που σχετίζονται με το σύνδρομο αυτό, από τους οποίους οι 12 είναι περιοχές που ευθύνονται για το φαινότυπο. Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια αυτά φαίνεται ότι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και δημιουργούν μεγάλα πρωτεϊνικά σύμπλοκα *in vivo*. (9) Μεταλλάξεις στο γονίδιο *CDH23* στο γενετικό τόπο DFNB12 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη cadherin 23 μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη συνδρόμου Usher τύπου 1D (USH1D). Το σύνδρομο USH1D χαρακτηρίζεται από νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, αμφιβληστροειδοπάθεια και δυσλειτουργία της αιθούσης. Η σοβαρότητα των ασθενών με μετάλλαξη στην περιοχή DFNB12 μπορεί να κυμαίνεται από μέτρια μέχρι πολύ σοβαρή, όπως και ακριβώς εκδηλώνεται και στο σύνδρομο USH1D (1) Έχει προταθεί ότι η πρωτεΐνη cadherin23 σχετίζεται με τη δέσμευση ουσιών στην κυτταρική μεμβράνη, και αυτό προκύπτει από τη δομή της αλλά και από την ομολογία που εμφανίζει με τις υπόλοιπες πρωτεΐνες της κατηγορίας αυτής. Ο ρόλος της φαίνεται να σχετίζεται με τη δέσμευση ιόντων ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο και αποτελείται από διαδοχικές επαναλήψεις 27 μονομερών. Σε αντίθεση με το κομμάτι της πρωτεΐνης που βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο, η πλευρά που είναι στραμμένη ενδοκυτταρικά δεν εμφανίζει ομοιότητες με άλλες πρωτεΐνες και ένα από τα 6 εξόνια που κωδικοποιούν αυτό το μέρος μπορεί να παρουσιάσει εναλλακτικό μάτισμα. Εναλλακτικό μάτισμα είναι η διαδικασία κατά την οποία τα εξόνια ενός γονιδίου μετά την ωρίμανση του mRNA συνδέονται διαφορετικά για να προκύψει μία διαφορετική πρωτεΐνη. Η ενεργότητα της cadherin 23 φαίνεται να είναι πολύ σημαντική για τη λειτουργία του έσω ωτός και συγκεκριμένα για τα στερεοσίλλια. Μελέτες έχουν δείξει ότι η cadherin 23 και η protocadherin 15 (*PCD15*) βρίσκονται στην άκρη και η cadherin 23 είναι μέρος ενός συμπλόκου που δημιουργείται με τη μυοσίνη 1c, που αποτελεί συστατικό της

μηχανικής επαγωγής των στεροσιλλίων , δηλαδή της μετατροπής της κίνησης των κροσσών σε επαγωγή σήματος (mechanotransduction apparatus). Οι κορυφαίες συνδέσεις αυτές θεωρούνται ότι είναι η πύλη για την υποδοχή των μηχανικών ερεθισμάτων. (1)

Όλες οι οικογένειες που εμφανίζουν βαρηκοΐα λόγω μετάλλαξης στον τόπο DFNB12 παρουσιάζουν μεταλλάξεις τύπου missense, δηλαδή αντικατάσταση βάσης στο γενετικό υλικό με αποτέλεσμα να παράγεται μη συνώνυμο κωδικόνιο. Από την άλλη στα άτομα που εμφανίζουν USH1D οι μεταλλάξεις είναι τύπου nonsense, splice-site, ή missense.(missense σημαίνει ότι η αλλαγή μιας βάσης , ενός νουκλεοτιδίου προκαλεί αλλαγή στην κωδικοποίηση του αμινοξέως) (nonsense σημαίνει ότι η αλλαγή της βάσης ενός νουκλεοτιδίου προκαλεί κωδικοποίηση ενός αμινοξέως-σήματος που τερματίζει τη πρωτεϊνοσύνθεση)(splice-site μετάλλαξη σημαίνει ότι προστίθεται, διαγράφεται ή αλλάζει ο αριθμός των νουκλεοτιδίων κατά τη διάρκεια ωρίμανσης του RNA). Από το γεγονός αυτό αντιλαμβάνεται κανείς τη συσχέτιση φαινοτύπου και γονοτύπου στην εκδήλωση πιο σοβαρών συμπτωμάτων ανάλογα με τη σοβαρότητα της αλλαγής στο οποίο υπόκειται το εν λόγω γονίδιο. Όλες οι missense μεταλλάξεις που οδηγούν σε φαινότυπο DFNB12, προκαλούν αλλαγή στο κομμάτι της πρωτεΐνης που βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο. Παρόλο που η μετάλλαξη στο γονίδιο *CDH23* είναι διαδεδομένη σε οικογένειες που βρίσκονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς, εντούτοις δε φαίνεται να υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο σημείο μέσα στη γονιδιακή αλληλουχία που να επιδέχεται τις μεταλλάξεις αυτές, αλλά φαίνεται ότι ο φαινότυπος DFNB12 προκύπτει από αλλαγές στις περιοχές που κωδικοποιούν τμήματα της πρωτεΐνης που εκτίθενται έξω από το κύτταρο, ενώ στο φαινότυπο USH1D, αλλαγές θα υπάρχουν και στην περιοχή που βλέπει προς τον ενδοκυττάριο χώρο.

Υπάρχουν τρεις τύποι του συνδρόμου Usher, ο τύπος 1 που χαρακτηρίζεται από μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια με πρόβλημα περιφερικής όρασης που μπορεί να μη γίνει αντιληπτό την πρώτη δεκαετία, συγγενή βαρηκοΐα μεγάλου βαθμού έως κώφωση και πλήρη απώλεια της αιθουσαίας λειτουργίας, (χρωμόσωμα 14q32), ο τύπος 2 που χαρακτηρίζεται από μικρού έως μεσαίου βαθμού βαρηκοΐα χωρίς απώλεια αιθουσαίας λειτουργίας (Χρωμόσωμα 1q32) και ο τύπος 3 (χρωμόσωμα 3q21-25) που χαρακτηρίζεται από εξελισσόμενη νευροαισθητήριο βαρηκοΐα και δυσλειτουργία αιθουσαίου συστήματος. (1, 3)

2.3.1.3 Σύνδρομο Jervell Lange-Nielsen

Το 1957, οι επιστήμονες Jervell και Lange-Nielsen περιέγραψαν ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συγγενή κώφωση, επιμήκυνση του διαστήματος QT και εμφάνιση συγκοπτικών επεισοδίων. Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων *KCNQ1* και *KCNE1*, με το πρώτο να εμφανίζεται στο 90% των περιπτώσεων. Και οι δύο μεταλλάξεις δίνουν αυτόν το φαινότυπο, αν και όταν το γονίδιο *KCNE1* είναι υπεύθυνο, τα συμπτώματα είναι λιγότερο σοβαρά. (10) Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από αυτά τα γονίδια αποτελούν υπομονάδες διαύλων ιόντων καλίου που εκφράζονται στην καρδιά και στο έσω αυτί. Η απώλεια ακοής είναι σοβαρού έως πολύ σοβαρού βαθμού, οφείλεται στη διαταραχή της ομοιόστασης της λέμφου του έσω ωτός και είναι αμφοτερόπλευρη. Αν και η συχνότητα του συνδρόμου αυτού στα παιδιά είναι μόλις 0,21%, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη σημασία στη διάγνωση του συνδρόμου λόγω των καρδιακών δυσλειτουργιών που επιφέρει. Η επιμήκυνση QT μπορεί να φέρει αρρυθμίες, συγκοπή και θάνατο στην παιδική ηλικία. Η θεραπεία με βήτα αδρενεργικούς ανταγωνιστές μπορεί να μειώσει την πιθανότητα θανάτου από 71 σε 6%. (1, 3)

2.3.2 Αυτοσωμικά επικρατής συνδρομική βαρηκοΐα

2.3.2.1 Σύνδρομο Stickler

Το 1965 ο Dr. Gunner Stickler μελέτησε και συγκέντρωσε στοιχεία για τις κλινικές ενδείξεις μιας οικογένειας για 5 ολόκληρες γενιές, τα άτομα της οποίας παρουσίαζαν συμπτώματα που παρέπεμπαν σε σύνδρομο. Αυτά ήταν μυωπία, σχιστία και βαρηκοΐα. (1) Το σύνδρομο αυτό είναι μια κληρονομούμενη διαταραχή του συνδετικού ιστού με οφθαλμικές και σκελετικές ανωμαλίες, ενώ παρουσιάζει μορφολογικές ανωμαλίες στο πρόσωπο. Η ασθένεια αυτή, γνωστή πλέον σαν σύνδρομο Stickler (SS) έχει συχνότητα εμφάνισης 1:10.000 και οφείλεται σε μεταλλάξεις που έχουν συμβεί στα γονίδια *COL2A1* (σύνδρομο Stickler τύπου I), *COL11A2* (σύνδρομο Stickler τύπου II) και *COL1A1* (σύνδρομο Stickler τύπου III), γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες για τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου II και IX. Χαρακτηριστικά συμπτώματα του συνδρόμου που οδηγούν στη διάγνωση είναι: η σταθερά υψηλή συγγενής μυωπία, η βλάβη στο υαλώδες σώμα, η πρόωμη παιδική αρθροπάθεια και η υποπλασία της μέσης γραμμής του προσώπου. Βέβαια, η φαινοτυπική έκφραση όσο και η γονοτυπική αιτιολογία παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια. (11)

Ο τύπος SS I προκαλείται από τη μετάλλαξη στο γονίδιο *COL2A1* και χαρακτηρίζεται από

την εμφάνιση μεμβρανώδους υαλώδους σώματος στον οφθαλμό. Ο τύπος II προκαλείται από μεταλλάξεις τύπου missense ή ελλείψεις στο γονίδιο *COL11A2* και εμφανίζει μοναδικότητα, καθώς δεν παρατηρείται η ύπαρξη της μεμβράνης στο υαλώδες σώμα, αφού το γονίδιο αυτό δεν εκφράζεται σε αυτόν τον ιστό. Ο τύπος SS III προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *COL11A1* και το υαλώδες σώμα εδώ εμφανίζει ασυνήθιστα παχιές ίνες που μπορούν να εντοπιστούν σε οφθαλμολογική εξέταση.

Η βαρηκοΐα εδώ μπορεί να είναι οποιουδήποτε τύπου (αγωγιμότητας, νευροαισθητήριο ή μικτή). Αν είναι αγωγιμότητας, η ανωμαλία σχετίζεται με την σχιστία στον ουρανίσκο. Η νευροαισθητήριο είναι πιο συχνή σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα, ενώ η παθολογία της δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Πιθανώς να υπάρχει αλλαγή στο χρωματιστό επιθήλιο του έσω ωτός ή ανωμαλίες στο κολλαγόνο του έσω ωτός. Ο τύπος II φαίνεται να έχει μέτρια προς σοβαρή βαρηκοΐα, ο τύπος I μπορεί να έχει φυσιολογική ακοή ή μόνο ήπια βαρηκοΐα, ενώ ο τύπος II βρίσκεται κάπου στη μέση. (1, 3)

2.3.2.2 Σύνδρομο Waardenburg

Το σύνδρομο Waardenburg (WS) ανακαλύφθηκε από τον Petrus J. Waardenburg το 1951 και πλέον χωρίζεται σε τέσσερις τύπους: ο τύπος I χαρακτηρίζεται από νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, κηλίδες στην ίριδα, λευκή απόχρωση μαλλιών, και ένα φαινόμενο γνωστό ως dystopia canthorum που έχει να κάνει με ανώμαλο σχηματισμό των βλεφάρων που βρίσκονται περιμετρικά του οφθαλμού, δηλαδή υπερτελορισμό και με συνένωση φρυδιών στη μέση γραμμή. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι 1:10.000 με 20.000. Η γενετική αιτία του συνδρόμου αυτού είναι μετάλλαξη στο γονίδιο *PAX3* που κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα. Ο τύπος II διακρίνεται από τον I γιατί ο II δεν παρουσιάζει υπερτελορισμό. Περίπου το 15% του τύπου II οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός γονιδίου *MITF* που φαίνεται να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη των μελανοκυττάρων. Επίσης, μεταλλάξεις στο γονίδιο *SNAI2* το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που σχηματίζει δακτύλους ψευδαργύρου σε κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας, φαίνεται ότι προκαλούν το σύνδρομο τύπου II. Ο τύπος III λέγεται και Klein-Waardenburg και εμφανίζει τον ίδιο φαινότυπο με το σύνδρομο τύπου I και επιπρόσθετα υποπλασία των άνω άκρων. Και εδώ το γονίδιο που προκαλεί την ασθένεια είναι το *PAX3*. Η πρωτεΐνη του *PAX 3* αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα και ανήκει στην οικογένεια των ανθρώπινων *rax* πρωτεϊνών που πολλές έχουν μία περιοχή 128 αμινοξέων. Στο συγκεκριμένο γονίδιο έχουν καταγραφεί πάνω από 50 διαφορετικές μεταλλάξεις οι οποίες είναι υπεύθυνες για τα σύνδρομα τύπου 1 και 3. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορεί να είναι

ελλείψεις, splice-site, ή nonsense , ακόμα και πλήρης έλλειψη του γονιδίου (12).Υπάρχει και ένας τύπος IV, ο οποίος είναι γνωστός ως σύνδρομο Waardenburg-Shah με επιπλέον εμφάνιση και της νόσου Hirschsprung. Για την εμφάνισή του συγκεκριμένου συνδρόμου, εμπλέκονται τρία γονίδια: το *EDN3* (ενδοθηλίνη 3), το *EDNRB* (υποδοχέας B της ενδοθηλίνης) και το *SOX10* σε αντίθεση με τους άλλους τύπους που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.

Η βαρηκοΐα στο σύνδρομο αυτό εμφανίζει ποικιλομορφία ανάλογα με την οικογένεια, αλλά και ανάμεσα στα άτομα της ίδιας οικογένειας. Ο τύπος I έχει συγγενή βαρηκοΐα σε ποσοστό 36-66%, ενώ στον τύπο II το ίδιο ποσοστό φτάνει από 57 μέχρι 85%. Το πιο πιθανό είναι το άτομο να εμφανίζει δυσχρωμία σε περισσότερα από 1 σημεία και η βαρηκοΐα να είναι σοβαρή αμφίπλευρη, ενώ μένει σταθερή στο χρόνο. Στα ακοογράμματα συνήθως έχουμε απώλεια ακοής σε χαμηλές συχνότητες. (1)

2.3.2.3 Σύνδρομο Treacher Collins (TC)

Τα άτομα με αυτό το σύνδρομο εμφανίζουν ανωμαλίες στο κρανίο και το πρόσωπο. Ο φαινότυπος του συνδρόμου αυτού εμπεριέχει και ανώμαλη ανάπτυξη της άνω και κάτω γνάθου, αμφοτερόπλευρη μικροωτία, δυσμορφίες στον οφθαλμό όπως κολόβωμα της ίριδας, ατρησία οισοφάγου. Μπορεί να εμφανίσει βαρηκοΐα αγωγιμότητας σε ποσοστό 30%, ή μπορεί να είναι μικτού τύπου ή καθαρά νευροαισθητηρίου τύπου (1). Τα άτομα που διαγιγνώσκονται με αυτό το σύνδρομο συχνά υποβάλλονται σε πολλές εγχειρήσεις αναδόμησης οι οποίες σπάνια διορθώνουν στο μέγιστο τη δομή. Το γονίδιο υπεύθυνο για την ανάπτυξη του συνδρόμου αυτού είναι το *TCOF1*, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη treacle.(13)

2.3.2.4 Σύνδρομο Branchio-Oto-Renal (BOR)

Το 1975 ο Melnick περιέγραψε το σύνδρομο αυτό σαν ταυτόχρονη εμφάνιση ανωμαλιών στα ότια και στον νεφρούς και συνύπαρξη βραγχιακών κύστεων. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου αυτού είναι περίπου 1 στις 40.000 νεογνήνητα, ενώ ευθύνεται για το 2% των νεογνήνητων με πολύ σοβαρή βαρηκοΐα-κώφωση. Το έξω ούς παρουσιάζει ανωμαλίες όπως δυσμορφίες, μικρωτία, στένωση του έξω ακουστικού πόρου. Το μέσο ούς επίσης εμφανίζει δυσμορφίες, όπως δυσμορφία των οσταρίων ή συνένωσή τους ενώ το έσω ούς εμφανίζει δυσπλασία του κοχλίου. Σε άτομα που πάσχουν από το σύνδρομο BOR μπορεί να έχουν διευρυμένο αγωγό της αιθούσης και του κοχλίου ή υποπλασία ημικυκλίων σωλήνων.

Το 90% περίπου των προσβεβλημένων ατόμων έχουν και βαρηκοΐα, και είναι το πιο συχνό γνώρισμα του συνδρόμου. Μπορεί να είναι βαρηκοΐα αγωγιμότητας ή νευροαισθητήριος ή και μικτού τύπου στο 50%. Το 33% εμφανίζει σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα, ενώ το 25 % έχει προοδευτική ανάπτυξη της βαρηκοΐας. Η ανάπτυξη βραγχιακών κύστεων η και συριγγίων εμφανίζονται στο 25% των ατόμων, ενώ υπάρχουν και άλλα δευτερεύοντα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά όπως η ανώμαλη ανάπτυξη της κάτω γνάθου.

Ένα από τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση της νόσου είναι ο *EYA1*, το οποίο είναι το ομόλογο γονίδιο της *Drosophila* για την απουσία οφθαλμών. Το γονίδιο περιέχει 16 εξόνια τα οποία κωδικοποιούν μια πρωτεΐνη 559 αμινοξέων. Το 25% των ασθενών με σύνδρομο BOR εμφανίζει μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό. Πρόσφατα ανακαλύφθηκαν δύο άλλα γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση BOR και είναι το *SIX1* και *SIX5*. Και τα δύο γονίδια σχετίζονται με τη λειτουργία των γονιδίων *PAX* και *EYA* στη ρύθμιση της οργανογένεσης. (1)

2.3.2.5 Σύνδρομο Goldenhar

Το σύνδρομο Goldenhar αποτελεί μια σπάνια κληρονομική νόσος που εμφανίζεται με τη γέννηση και στην οποία παρατηρείται ημιπροσωπική μικροσωμία. Η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από συμπτώματα και χαρακτηριστικά τα οποία μπορεί να ποικίλουν ανάλογα τη σοβαρότητα της κάθε περίπτωσης. Οι ανωμαλίες που εμφανίζονται στα άτομα αυτά έχουν να κάνουν συνήθως με τα ζυγωματικά, τις γνάθους το στόμα τα ώτα τους οφθαλμούς και τη σπονδυλική στήλη. Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις αυτές οι δυσμορφίες εντοπίζονται μόνο στη μία πλευρά του σώματος, περίπου το 10 με 30% των ατόμων με αυτό το σύνδρομο εμφανίζουν και στις δύο πλευρές του σώματος αυτά τα χαρακτηριστικά και η μία πλευρά τα εμφανίζει πιο έντονα, συνήθως η δεξιά. Τα αρσενικά άτομα προσβάλλονται πιο συχνά από τα θηλυκά.

Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού, εκτός από την ατελή διάπλαση της μιας πλευράς του προσώπου είναι και η μικρωτία, η εμφάνιση προωτιαίων επαρμάτων, η υποπλασία της κάτω γνάθου και του ζυγωματικού και ανατομικές ανωμαλίες στη σπονδυλική στήλη. Στο 50% των περιπτώσεων μπορεί να εμφανιστεί και κολόβωμα (14) Το σύνδρομο αυτό έχει συνδεθεί και με την εκδήλωση βαρηκοΐας, κυρίως αγωγιμότητας αλλά μπορεί και να υπάρχει και κάποιος νευροαισθητήριος παράγοντας. (15)

Όσον αφορά την αιτία της ασθένειας, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη, αλλά από τα υπάρχοντα δεδομένα, φαίνεται ότι οφείλεται σε διάφορους παράγοντες και μάλλον είναι πολυγονιδιακή

νόσος. Σίγουρα υπάρχει κάποιου είδους κληρονομικότητα επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει ιστορικό της ασθένειας στην οικογένεια, κάτι που δηλώνει αυτοσωμικά υπολειπόμενη ή επικρατή (το πιο πιθανό) κληρονομικότητα. Ανάλογα τον πληθυσμό που μελετάται, η συχνότητα της ασθένειας μπορεί να ποικίλει από 1 στα 3000-5000 με 1 στα 25000 με 40000 άτομα. (16)

2.3.2.6 Σύνδρομο Crouzon, Apert, Pfeiffer

Το σύνδρομο Crouzon είναι μία σπάνια ασθένεια η οποία επιδρά στην ανάπτυξη του κρανίου. Αν και είναι σπάνια νόσος εντούτοις, αν την έχει ένας από τους δύο γονείς, υπάρχει τουλάχιστον 50% πιθανότητα να περάσει σε οποιονδήποτε απόγονο.

Το σύνδρομο αυτό ανήκει σε μία γενικότερη ομάδα, των κρανιοσυνοστεώσεων και διαφοροποιείται από αυτή την ομάδα γιατί παρουσιάζεται και δυσμορφία στο πρόσωπο. Μαζί με το Apert, αποτελούν τα πιο γνωστά σύνδρομα της ομάδας αυτής και για αυτό έχουν γίνει αρκετές μελέτες τα τελευταία 10 χρόνια που μας δίνουν τη δυνατότητα να γνωρίσουμε και να κατανοήσουμε καλύτερα αυτές τις ασθένειες όσον αφορά την παθογένεση και την αιτιολογία τους.

Τα γονίδια που ευθύνονται για την ασθένεια αυτή είναι γονίδια υπεύθυνα για την κωδικοποίηση του υποδοχέα 2 του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR2). Μέχρι τώρα έχουν καταγραφεί 25 μεταλλάξεις του υπεύθυνου γονιδίου που ευθύνονται για το φαινότυπο του συνδρόμου Crouzon. Η βαρηκοΐα που εμφανίζεται σε αυτή την περίπτωση είναι βαρηκοΐα αγωγιμότητας, λόγω εμφάνισης δυσμορφιών στο μέσο αυτί. Παρατηρείται μη προοδευτική βαρηκοΐα στο 1/3 των περιστατικών αλλά και μικτή βαρηκοΐα. (17)

Κάποια από τα άτομα μπορούν να εμφανίσουν ατρησία έξω ακουστικού πόρου και είναι πολύ ευαίσθητα σε λοιμώξεις του μέσου αυτιού. (18) .Το σύνδρομο Apert και το Pfeiffer οφείλονται σε μεταλλάξεις του ίδιου γονιδιακού τύπου και άρα αποτελούν αλληλόμορφα του συνδρόμου Crouzon. Στο σύνδρομο Apert εμφανίζεται εκτός από κρανιοσυνοστεώση, και συνδακτυλία. (19)

Το σύνδρομο Pfeiffer οφείλεται επίσης σε μεταλλάξεις στους ίδιους γονιδιακούς τύπους. Χαρακτηρίζεται επίσης από συνοστεώση και συνδακτυλία. Η πλειοψηφία των ατόμων αυτών εμφανίζουν βαρηκοΐα που στις περισσότερες περιπτώσεις ποικίλλει ανάμεσα σε μέτριο και σοβαρό βαθμό. Η βαρηκοΐα μπορεί να είναι αγωγιμότητας αλλά και μικτού τύπου. Εμφανίζεται επίσης στένωση ή ατρησία του έξω ακουστικού πόρου και σε κάποιες

περιπτώσεις εμφανίζεται και υποπλασία των οσταρίων. (20)

2.3.3 Συνδεδεμένη με το X συνδρομική βαρηκοΐα

2.3.3.1 Σύνδρομο Alport

Το σύνδρομο Alport είναι μια ασθένεια του κολλαγόνου τύπου IV με συμπτώματα σπειραματονεφρίτιδος με αιματουρία, απώλεια ακοής και μεταβολές όρασης. Το πρότυπο κληρονομικότητας, αν και στο 80% των περιπτώσεων ακολουθεί συνδεδεμένη με το X κληρονομικότητα, μπορεί να κληρονομείται και ως αυτοσωμικά επικρατής ή υπολειπόμενος χαρακτήρας. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου στις ΗΠΑ είναι 1:5000 . Τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται είναι κυρίως τα ακόλουθα:

- 1) αιματουρία στο οικογενειακό ιστορικό με ή χωρίς εμφάνιση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας
- 2) προοδευτική νευροαισθητήριος βαρηκοΐα στις υψηλές συχνότητες
- 3) κάκωση οφθαλμού
- 4) ιστολογικές μεταβολές στη βασική μεμβράνη των σπειραμάτων των νεφρών.

Η αιτία του συνδρόμου Alport που εμφανίζει συνδεδεμένο με το X τύπο κληρονομησης είναι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο COL4A5. Το κολλαγόνο τύπου IV είναι το κύριο συστατικό των βασικών μεμβρανών και προκύπτει από τον τριμερισμό διαφόρων συνδυασμών των 6 μορίων τύπου IV κολλαγόνου. Έλλειψη της συγκεκριμένης πρωτεΐνης έχει ως αποτέλεσμα την ολική ή την μερική μείωση του τριμερισμού του συμπλόκου 3-4-5 στις βασικές μεμβράνες του έσω ωτός, των νεφρών και του οφθαλμού. Πάνω από 300 διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν ανιχνευθεί με το 9,5 με 18% να εμφανίζονται ως νέες μεταλλάξεις.(1)

Ο φαινότυπος του συνδρόμου εμφανίζεται πιο συχνά σε αρσενικά άτομα, όπως είναι αναμενόμενο λόγω του τύπου κληρονομησης. Η αιματουρία είναι το πιο βασικό σύμπτωμα της νόσου και όλα τα άτομα οδηγούνται εν τέλει σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η μόνη διαφορά ανάμεσα στα άτομα αυτά έγκειται στο χρόνο που θα μεσολαβήσει μέχρι να εξελιχθεί η νόσος στο τελικό στάδιο (1)

2.3.3.2 Σύνδρομο Norrie

Το σύνδρομο Norrie εμφανίζει συνδεδεμένη με το X κληρονομικότητα τρόπο, και είναι

υπολειπόμενο γνώρισμα. Τα κύρια χαρακτηριστικά του είναι οι ανωμαλίες στον οφθαλμό, η καθυστερημένη ανάπτυξη και βαρηκοΐα. Οι οφθαλμικές ανωμαλίες είναι οι πιο χαρακτηριστικές του συνδρόμου και οι πιο σοβαρές και εμπεριέχουν νέκρωση του έσω στρώματος του αμφιβληστροειδούς του οφθαλμού, υπερπλασία, ψευδο-όγκους αμφιβληστροειδούς και εμφάνιση καταρράκτη που οδηγεί σε τύφλωση από την παιδική ηλικία. Ψυχικές διαταραχές εμφανίζονται τουλάχιστον στις μισές περιπτώσεις και καθυστερημένη εμφάνιση νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας εμφανίζεται στο 1/3 των ασθενών. Υπάρχουν κι άλλοι φαινότυποι που συνδέονται με το σύνδρομο αυτό όπως κρίσεις, καθυστερημένη σεξουαλική ανάπτυξη, καθυστέρηση ανάπτυξης, ευαισθησία στις λοιμώξεις, και σοβαρή διανοητική καθυστέρηση.

Ο γενετικός τύπος που συνδέεται με το σύνδρομο Norrie εντοπίζεται στο Xq11.3 και οφείλεται στη μετάλλαξη του γονιδίου NDP. Μεταλλάξεις τύπου missense στο *NDP* έχουν συνδεθεί και με ένα σύνδρομο συνδεδεμένης με το X κληρονομιάς που σχετίζεται με πάθηση του οφθαλμού (familiar exudative vitreoretinopathy FEVR).

Η Norrin είναι μια πλούσια σε κυστεΐνη πρωτεΐνη, οποία ανήκει στην οικογένεια των αυξητικών παραγόντων και εκφράζεται στον εγκέφαλο, στο νευρωνικό στρώμα του αμφιβληστροειδούς, και στο ελικοειδές γάγγλιο και στην αγγειώδη ταινία του κοχλία. Εμπλέκεται στην ανάπτυξη των αγγείων του οφθαλμού και του ωτός. (1)

2.4 Μη συνδρομική βαρηκοΐα

2.4.1 Τύποι μη συνδρομικής βαρηκοΐας

Η μη συνδρομική βαρηκοΐα μπορεί να ταξινομηθεί σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με τον τύπο κληρονομιάς.

Αυτοσωμικά υπολειπόμενη 78% (DFNB1-30)

Αυτοσωμικά επικρατής 20% (DFNA1-39)

Φυλοσυνδετή 1% (DFN1-8)

Μιτοχονδριακή 1%

Εδώ κυριαρχεί ο αυτοσωμικά υπολειπόμενος τύπος κληρονομιάς αφού απαντά στο 75-80% των περιστατικών συγγενούς μη συνδρομικής βαρηκοΐας και συνήθως είναι προγλωσσική. Οι βαρηκοΐες με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονομιάς εμφανίζονται νωρίς και με

σοβαρό βαθμό (6). Από την άλλη, ο αυτοσωμικά επικρατής τρόπος κληρονόμησης κατέχει το περισσότερο υπολειπόμενο ποσοστό που μπορεί να κυμαίνεται έως και στο 20% των περιπτώσεων και συνήθως η βαρηκοΐα είναι μεταγλωσσικού τύπου κι ηπιότερου βαθμού. Συνήθως εμφανίζεται μια σταδιακή προοδευτική νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, η οποία ξεκινά από 10 έως και 40 χρονών, ενώ ο βαθμός βαρηκοΐας μπορεί να ποικίλλει.

Ένα πολύ μικρό ποσοστό συγγενούς μη συνδρομικής βαρηκοΐας, μπορεί να οφείλεται είτε σε γονίδια που να εδράζουν στο Χ χρωμόσωμα είτε εδράζουν στο μιτοχονδριακό DNA. Όσον αφορά τα υπεύθυνα για τη βαρηκοΐα γονίδια των μιτοχονδρίων, συνήθως οι μεταλλάξεις προκαλούν προοδευτική νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, η οποία ξεκινά από 5-50 ετών και ο βαθμός μπορεί να είναι από ήπιος έως σοβαρός. Τονίζεται ότι ο μιτοχονδριακός τύπος κληρονόμησης οφείλεται στη μητέρα και η εμφάνιση της βαρηκοΐας είναι ανεξαρτήτου φύλου και καθολική, δηλαδή εκδηλώνεται σε όλους τους απογόνους. Και οι δύο τύποι κληρονομικότητας δηλαδή και ο μιτοχονδριακός και του Χ χρωμοσώματος, μπορεί να κατέχουν ένα ποσοστό 1-2% στην εμφάνιση συγγενούς μη συνδρομικής βαρηκοΐας. Στην εικόνα 2 απεικονίζονται τα γονίδια υπεύθυνα για την μη συνδρομική βαρηκοΐα ταξινομημένα ανάλογα με το χρονικό διάστημα που ανακαλύφθηκαν.(1)

Τα γονίδια υπεύθυνα για τη μη συνδρομική βαρηκοΐα συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες

Locus (OMIM)	Location	Gene (OMIM)			
DFNB1A	13q12	GJB2	DFNB18B	11p15.1	OTOG
DFNB1B	13q12	GJB6	DFNB19	18p11	Unknown
DFNB2	11q13.5	MYO7A	DFNB20	11q25-qter	Unknown
DFNB3	17p11.2	MYO15A	DFNB21	11q	TECTA
DFNB4	7q31	SLC26A4	DFNB22	16p12.2	OTOA
DFNB5	14q12	Unknown	DFNB23	10p11.2 q21	PCDH15
DFNB6	3p14 p21	TMIE	DFNB24	11q23	RDX
DFNB7/11	9q13 q21	TMC1	DFNB25	4p13	GRXCR1
DFNB8/10	21q22	TMPPSS3	DFNB26	4q31	Unknown
DFNB9	2p22-p23	OTOF	DFNB27	2q23 q31	Unknown
DFNB10	See DFNB8	-	DFNB28	22q13	TRIOBP
DFNB11	See DFNB7	-	DFNB29	21q22	CLDN14
DFNB12	10q21 q22	CDH23	DFNB30	10p11.1	MYO3A
DFNB13	7q34 36	Unknown	DFNB31	9q32 q34	WHRN
DFNB14	7q31	Unknown	DFNB32/105	1p13.3 22.1	CDC14A
DFNB15/72/95	3q21 q25,19p13	GIPC3	DFNB33	9q34.3	Unknown
DFNB16	15q21 q22	STRC	DFNB35	14q24.1 24.3	ESRRB
DFNB17	7q31	Unknown	DFNB36	1p36.3	ESPN
DFNB18	11p14 15.1	USH1C	DFNB37	6q13	MYO6

Πίνακας 2: γονίδια μη συνδρομικής βαρηκοΐας που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (7)

DFNB39	7q21.1	HGF	DFNB73	1p32.3	BSND
DFNB40	22q	Unknown	DFNB74	12q14.2 q15	MSRB3
DFNB42	3q13.31 q22.3	ILDR1	DFNB76	19q13.12	SYNE4
DFNB44	7p14.1 q11.22	ADCY1	DFNB77	18q12q 21	LOXHD1
DFNB45	1q43 q44	Unknown	DFNB79	9q34.3	TPRN
DFNB46	18p11.32 p11.31	Unknown	DFNB80	2p16.1 p21	Unknown
DFNB47	2p25.1 p24.3	Unknown	DFNB81	19p	Unknown
DFNB48	15q23 q25.1	CIB2	DFNB82	1p13.1	(see note 4)
DFNB49	5q12.3 q14.1	MARVELD2/BDP1	DFNB83	See DFNA47	-
DFNB51	11p13 p12	Unknown	DFNB84	12q21.2	PTPRQ/OTOGL
DFNB53	6p21.3	COL11A2	DFNB85	17p12 q11.2	Unknown
DFNB55	4q12 q13.2	Unknown	DFNB86	16p13.3	TBC1D24
DFNB59	2q31.1 q31.3	PJVK	DFNB88	2p12 p11.2	ELMOD3
DFNB60	5q23.2 q31.1	SLC22A4	DFNB89	16q21 q23.2	KARS
DFNB61	7q22.1	SLC26A5	DFNB90	7p22.1 p15.3	Unknown
DFNB62	12p13.2 p11.23	Unknown	DFNB91	6p25	SERPINB6
DFNB63	11q13.2 q13.4	LRTOMT/COMT2	DFNB93	11q12.311 q13.2	CABP2
DFNB65	20q13.2 q13.32	Unknown	DFNB94	-	NARS2
DFNB66	6p21.2 22.3	DCDC2	DFNB95	See DFNB15	-
DFNB66/67	6p21.31	LHFPL5	DFNB96	1p36.31 p36.13	Unknown
DFNB68	19p13.2	S1PR2	DFNB97	7q31.2q31.31	MET
DFNB71	8p22.1 3	Unknown			
DFNB72	See DFNB15	-			
DFNB98	21q22.3-qter	TSPEAR			
DFNB99	17q12	TMEM132E			
DFNB100	5q13.2 q23.2	PPIP5K2			
DFNB101	5q32	GRXCR2			
DFNB102	12p12.3	EPS8			
DFNB103	6p21.1	CLIC5			
DFNB104	6p22.3	FAM65B			
DFNB105	See DFNB32	-			
DFNB106	11p15.5	EPS8L2			
DFNB108	1p31.3	ROR1			

Πίνακας 3: γονίδια μη συνδρομικής βαρηκοΐας που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (7)

Locus (OMIM)	Location	Gene (OMIM)			
DFNA1	5q31	DIAPH1	DFNA20	17q25	ACTG1
DFNA2A	1p34	KCNQ4	DFNA21	6p21	Unknown
DFNA2B	1p35.1	GJB3	DFNA22	6q13	MYO6
DFNA2C	-	IFNLR1	DFNA23	14q21 q22	SIX1
DFNA3A	13q11 q12	GJB2	DFNA24	4q	Unknown
DFNA3B	13q12	GJB6	DFNA25	12q21 24	SLC17A8
DFNA4A	19q13	MYH14	DFNA26	See DFNA20	-
DFNA4B	19q13.32	CEACAM16	DFNA27	4q12	REST
DFNA5	7p15	GSDME	DFNA28	8q22	GRHL2
DFNA6	4p16.3	WFS1	DFNA30	15q25 26	Unknown
DFNA7	1q21-q23	LMX1A	DFNA31	6p21.3	Unknown
DFNA8	See DFNA12	-	DFNA32	11p15	Unknown
DFNA9	14q12 q13	COCH	DFNA33	13q34-qter	Unknown
DFNA10	6q22 q23	EYA4	DFNA34	1q44	NLRP3
DFNA11	11q12.3 q21	MYO7A	DFNA36	9q13 q21	TMC1
DFNA12	11q22.24	TECTA	DFNA37	1p21	COL11A1
DFNA13	6p21	COL11A2	DFNA38	See DFNA6	-
DFNA14	See DFNA6	-	DFNA39 (see note 1)	4q21.3	DSPP
DFNA15	5q31	POU4F3	DFNA40	16p12.2	CRYM
DFNA16	2q24	Unknown	DFNA41	12q24-qter	P2RX2
DFNA17	22q	MYH9	DFNA42	5q31.1 q32	Unknown
DFNA18	3q22	Unknown	DFNA43	2p12	Unknown
DFNA19	10(pericentr.)	Unknown	DFNA44	3q28 29	CCDC50
			DFNA47	9p21 22	Unknown
			DFNA48	12q13 q14	MYO1A

DFNA49	1q21 q23	Unknown
DFNA50	7q32.2	MIRN96
DFNA51	9q21	TJP2
DFNA52	4q28	Unknown
DFNA53	14q11.2 q12	Unknown
DFNA54	5q31	Unknown
DFNA56	9q31.3 q34.3	TNC
DFNA57	19p13.2	Unknown
DFNA58	2p12 p21	Unknown
DFNA59	11p14.2 q12.3	Unknown
DFNA60	2q21.3 q24.1	Unknown
DFNA64	12q24.31 q24.32	SMAC/DIABLO
DFNA65	16p13.3	TBC1D24
DFNA66	6q15 21	CD164
DFNA67	20q13.33	OSBPL2
DFNA68	15q25.2	HOMER2
DFNA69	12q21.32 q23.1	KITLG
DFNA70	3q21.3	MCM2
DFNA73	12q21.31	PTPRQ

Πίνακας 4: γονίδια που σχετίζονται με τη μη συνδρομική βαρηκοΐα και κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο
(7)

Locus (OMIM)	Location	Gene (OMIM)
X-linked		
DFNX1a	Xq22	PRPS 1
DFNX2	Xq21.1	POU3F4
DFNX3	Xp21.2	Unknown
DFNX4	Xp22	SMPX
DFNX5	Xq26.1	AIFM1
DFNX6	Xp22.3	COL4A6
Y-linked		
DFNY1	Y	Unknown
Modifier		
DFNM1	1q24	Unknown
DFNM2	8q23	Unknown
AUNA-Auditory Neuropathy		
AUNA1	13q14-21	DIAPH3

Πίνακας 5: γονίδια μη συνδρομικής βαρηκοΐας και εδράζονται στα φυλετικά χρωμοσώματα (7)

2.4.2 Γονίδια της μη συνδρομικής βαρηκοΐας

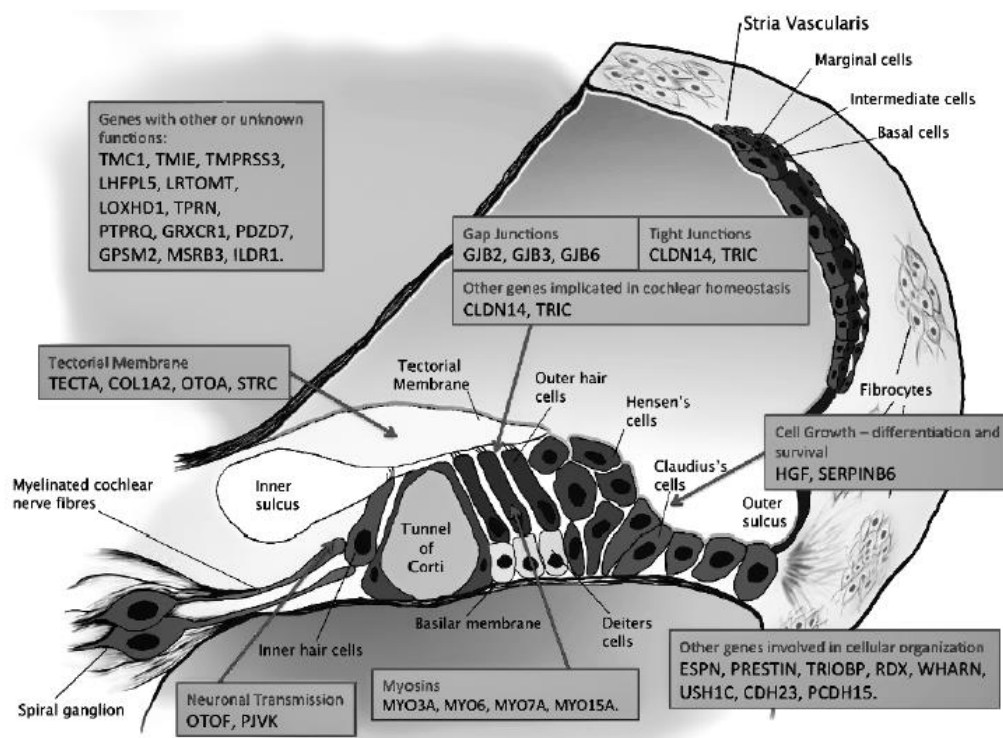
Η πιο συνηθισμένη μετάλλαξη του γονιδίου GJB2 στην οποία οφείλεται το μεγαλύτερο ποσοστό της μη συνδρομικής βαρηκοΐας έως και 50% και που κληρονομείται με αυτοσωμικά υπολειπόμενο τρόπο βρίσκεται στον γενετικό τόπο DFNB1. Το γονίδιο GJB2 είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της πρωτεΐνης κοννεξίνης 26, συστατικό των συνδετικών μεσοκυττάρων πρωτεϊνών (gap junctions). Το όνομα DFN προέρχεται από την λέξη “deafness”, επειδή ήταν ο πρώτος όρος που χρησιμοποιήθηκε για να περιγραφεί ο γενετικός τύπος στον οποίον οφείλεται η μη συνδρομική βαρηκοΐα. Ο όρος DFNA αντιστοιχεί στους αυτοσωμικά επικρατείς χαρακτήρες, ενώ DFNB είναι ο όρος που αντιστοιχεί στους αυτοσωμικά υπολειπόμενους χαρακτήρες. Ο DFN χωρίς κάποιο άλλο γράμμα χρησιμοποιείται για να περιγράψει γενετικούς τύπους που εντοπίζονται στο X χρωμόσωμα. Οι αριθμοί που ακολουθούν την ονομασία πχ DFNB1, DFNB30, υποδεικνύουν τη σειρά με την οποία αυτοί οι γενετικοί τόποι ανακαλύφθηκαν. Επίσης, μια μετάλλαξη με συμβολισμό όπως 167delT δείχνει ότι το συγκεκριμένο αλληλόμορφο προήλθε από έλλειψη μιας βάσης T (θυμίνης) στη θέση 167. Ένας από τους πιο συνηθισμένους τύπους μετάλλαξης του γονιδίου DFNB1, ο

οποίος οδηγεί σε μη συνδρομική βαρηκοΐα είναι η 35delG η οποία δηλώνει ότι η μετάλλαξη είναι η έλλειψη μιας βάσης G (γουανίνης) στο σημείο 35 του γονιδίου *GJB2*. Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί στην παραγωγή μιας διαφορετικής πρωτεΐνης της κοννεξίνης 26. Με λίγα λόγια ο γενετικός τύπος είναι ο DFNB1, το γονίδιο είναι το *GJB2*, η μετάλλαξη εντοπίζεται στο μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 13 στη ζώνη 12 με 13 (13q12-13) και η μετάλλαξη που οδηγεί στον αλλαγμένο φαινότυπο είναι έλλειψη G στη θέση 35. Παραπάνω από τις μισές περιπτώσεις γενετικής μη συνδρομικής βαρηκοΐας κληρονομείται ως μονογονιδιακός χαρακτήρας. (21)

2.4.2.1 Αυτοσωμικός υπολειπόμενος χαρακτήρας

Οι μεταλλάξεις οι οποίες ευθύνονται για τη γενετική μη συνδρομική βαρηκοΐα και κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο συνήθως είναι προγλωσσικοί τύποι και ο βαθμός είναι σοβαρός έως πολύ σοβαρός που συνδέεται με όλες τις συχνότητες. (1) Περισσότεροι από 67 γενετικοί τόποι συνδέονται με τον τύπο κληρονομικότητας αυτόν, ενώ έχουν κλωνοποιηθεί πάνω από 25 γονίδια.

Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται τα 42 γονίδια που εμπλέκονται στη βαρηκοΐα που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο σε σχέση με τις περιοχές όπου εκφράζονται.



Εικόνα 2: Τα γονίδια που ευθύνονται για τη μη συνδρομική βαρηκοΐα και οι περιοχές έκφρασής τους. (5)

A) DFNB1

Το γονίδιο που ευθύνεται για τη βαρηκοΐα εδώ είναι το *GJB2*, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της κοννεξίνης 26 (Cx26). Έξι κοννεξίνες ενώνονται για να σχηματίσουν έναν σύνδεσμο (connexon) κυτταρικής μεμβράνης. Δυο σύνδεσμοι, ένας από κάθε κύτταρο ενώνονται για να σχηματίσουν έναν διάυλο επικοινωνίας. Αυτός ο διάυλος χρησιμοποιείται για τη μεταφορά ιόντων από το ένα κύτταρο στο άλλο. Στον κοχλία, αυτοί οι διάυλοι θεωρείται ότι αποτελούν περάσματα για τα ιόντα καλίου που ανακυκλώνονται από την εξωκυττάρια περιοχή των τριχοειδών κυττάρων μέσω των στηρικτικών κυττάρων και την ελικοειδή στεφάνη στην αγγειώδη ταινία. Τα ιόντα έπειτα διαχέονται στη λέμφο και βοηθούν στη μεταβίβαση του μηχανικού σήματος στα τριχωτά κύτταρα. Το γονίδιο *GJB2* εκφράζεται σε όλες αυτές τις περιοχές του έσω ωτός.(1) Η αλληλουχία των κωδικονίων του γονιδίου *GJB2* περικλείεται αποκλειστικά από το δεύτερο εξώνιο, (το πρώτο εξώνιο είναι η 5' - αμετάφραστη περιοχή) και αποτελείται από 681 ζεύγη βάσεων που μεταφράζονται και δίνουν πρωτεΐνη μήκους 226 αμινοξέων. (22)

Οι κοννεξίνες κατηγοριοποιούνται σε τρεις ομάδες ανάλογα με τη σχετική μοριακή τους μάζα. Οι ομάδες διακρίνονται από τα ονόματα των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή τους: GJA, GJB, GJC. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι αρκετά όμοιες μεταξύ τους Έχουν αναγνωριστεί περισσότερα από 90 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *GJB2* και

πολλές από αυτές είναι κυρίαρχες σε συγκεκριμένες εθνότητες. Παράδειγμα, η 35delG είναι η πιο συχνή στους Ευρωπαίους, ενώ η πιο συχνή μετάλλαξη στους Εβραίους Ασκενάζι είναι η 167delT με συχνότητα περίπου 4%. (1) Από την άλλη, οι μεταλλαγμένες μορφές του *GJB2* είναι πολύ σπάνιες σε Αφρικανικούς πληθυσμούς. (22)

Σε έρευνα που διεξήχθη από τους King et al (2012), βρέθηκε ότι το ποσοστό της μετάλλαξης στο γονιδιακό τόπο DFNB1 σε ασθενείς με βαρηκοΐα στην ΩΡΛ κλινική του Μαϊάμι εντοπίστηκε στο 14% των ασθενών στην Παιδιατρική κλινική σε αντίθεση με το 3% ανάμεσα στους ενήλικες. Ανάμεσα στα παιδιά που υπήρξαν αντικείμενο έρευνας, η πλειοψηφία (16/23) εμφάνισε απώλεια ακοής πριν τον πρώτο χρόνο ζωής, ενώ τα υπόλοιπα μέχρι τα 5 έτη. Από τους ασθενείς αυτούς, η πιο κοινή μετάλλαξη ήταν η 35delG (44% των μεταλλαγμένων αλληλόμορφων). (23)

Ανάλογα με τον τύπο μετάλλαξης του γενετικού τόπου, μπορεί να εμφανιστούν διαφορετικοί φαινότυποι. Αν η μετάλλαξη οδηγεί σε μικρότερη πρωτεΐνη συνήθως ο φαινότυπος είναι σοβαρού ή πολύ σοβαρού βαρηκοΐα, ενώ μεταλλάξεις όπως η αντικατάσταση βάσης που παράγουν μη συνώνυμα κωδικόνια (missense) δίνουν πιο ήπιες μορφές (1). Η πιο συχνή μετάλλαξη είναι γενικά η 35delG, η οποία οδηγεί σε πρόωρο τερματισμό της πρωτεϊνσύνθεσης. Γενικά, όμως, η περιοχή αυτή φαίνεται να επιδέχεται αρκετές μεταλλάξεις λόγω μιας περιοχής συνεχόμενων αλληλουχιών TGGGG, η οποία φαίνεται να συνδέεται και με μεταλλάξεις σε γονίδια αιμοσφαιρινών. Το γεγονός όμως αυτό δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμη, καθώς φαίνεται να μη υπάρχει ίδια συχνότητα μεταλλάξεων της συγκεκριμένης περιοχής σε διάφορες εθνότητες (2). Το πιο πιθανό λοιπόν είναι η εξάπλωση της μετάλλαξης αυτής να οφείλεται στο φαινόμενο του ιδρυτή. Το φαινόμενο του ιδρυτή ουσιαστικά σημαίνει ότι μέσα σε έναν πληθυσμό ένα άτομο εμφάνισε αυτή τη μετάλλαξη και στη διάρκεια των γενεών η συχνότητα της μετάλλαξης αυτής αυξήθηκε έως ότου πολλά άτομα εμφάνισαν την ίδια μετάλλαξη στο γενετικό τους υλικό. (24)

Μέσα στο γενετικό τόπο DFNB1, εκτός από το γονίδιο *GJB2* υπάρχει και το *GJB6*, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη κοννεξίνη 30. Η πιο συχνή μετάλλαξη που φαίνεται να υπάρχει στην περιοχή αυτήν είναι μια έλλειψη 300 χιλιάδων ζευγών βάσεων που προκαλεί μη συνδρομική βαρηκοΐα όταν το άτομο είναι ομόζυγο. Τα δύο γονίδια αυτά *GJB2* και *GJB6* έχουν πολύ μικρή απόσταση μεταξύ τους, μόνο 35 χιλιάδες ζεύγη βάσεων και το *GJB2* βρίσκεται προς τη μεριά του κεντρομεριδίου. Το γονίδιο *GJB6* μοιάζει πολύ με το *GJB2* όμως δεν περιέχει ιντρόνια. Και τα δύο γονίδια εκφράζονται στον κοχλία όπου τα πρωτεϊνικά τους παράγωγα μπορούν να συνδεθούν και δημιουργήσουν μεγάλα κανάλια ιόντων στην κυτταρική μεμβράνη και να λειτουργούν σαν παράγοντες ρύθμισης της συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου στο έσω αυτί. Ποντίκια με έλλειψη κοννεξίνης 30 εμφανίζουν πολύ σοβαρή εκ γενετής βαρηκοΐα. Όμως υπάρχει πιθανότητα η έλλειψη μιας τόσο μεγάλης περιοχής που

εμφανίζεται στο γενετικό τόπο αυτόν να έχει επίδραση και στην έκφραση του *GJB2* επειδή μπορεί να εμπεριέχει κάποια ρυθμιστική περιοχή για την έκφρασή του (2) Το 8% των ασθενών με μετάλλαξη στην περιοχή *GJB2* εμφανίζουν δεύτερη μετάλλαξη στην *GJB6*. Ας μη ξεχνάμε ότι άτομο που εμφανίζει ετεροζυγωτία σε ταυτόχρονη μετάλλαξη σε *GJB2* και *GJB6* εμφανίζει μη συνδρομική βαρηκοΐα.(25)

B) DFNB2

Αυτός ο γενετικός τόπος χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 11q13. Εμπεριέχει το γονίδιο *MYO7A*. Βρέθηκε ότι η μετάλλαξη στο γονίδιο *MYO7A* που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μυοσίνη VIIA συσχετίζεται με την εμφάνιση μη συνδρομικής βαρηκοΐας είτε προγλωσσικής είτε μεταγλωσσικής μη συγκεκριμένου βαθμού και φαίνεται να υπάρχει άμεση συσχέτιση φαινοτύπου και γονοτύπου. Τα περισσότερα άτομα με τη μετάλλαξη αυτή εμφανίζουν προϊούσα νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, αμφιβληστροειδοπάθεια και δυσλειτουργία αιθούσης. Η συγκεκριμένη συμπτωματολογία συνδέεται με το *Usher1B* . Επιπλέον μια μετάλλαξη στο γονίδιο *MYO7A* είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση αυτοσωμικά επικρατούς μη συνδρομικής βαρηκοΐας που συνδέεται με τον γενετικό τόπο DFNB11. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο *MYO7A* , η μυοσίνη ανήκει σε πρωτεϊνική οικογένεια μεταφοράς μορίων που χρησιμοποιεί ενέργεια από το ATP. Κινείται πάνω σε ινίδια ακτίνης. Η πρωτεΐνη αυτή φυσιολογικά εκφράζεται στο αναπτυσσόμενο νευροεπιθήλιο του έσω ωτός και μετάλλαξη στο γονίδιο αυτό φαίνεται να επηρεάζει τη μορφογένεση των στερεοσιλλίων οδηγώντας σε μη συνδρομική βαρηκοΐα και δυσλειτουργία αιθουσαίου συστήματος.(3)

Γ) DFNB3

Η πρώτη αναφορά για βαρηκοΐα που οφειλόταν σε μετάλλαξη στο γενετικό τόπο DFNB3 ήταν από ένα απομονωμένο χωριό στην Ινδονησία, όπου το 2% του πληθυσμού είχε προβλήματα στην ακοή. Αυτό που βρέθηκε είναι ότι η μετάλλαξη που ευθύνεται , βρίσκεται στο γονίδιο *MYO15A* που κωδικοποιεί τη πρωτεΐνη μυοσίνη XVa. Έκτοτε, άλλες 24 μεταλλάξεις έχουν καταγραφεί που σχετίζονται με αυτόν το γονιδιακό τόπο. Το *MYO15A* έχει μήκος 71 kbp και περιέχει 66 εξώνια που κωδικοποιούν πρωτεΐνη μήκους 3350 αμινοξέων στην πιο μεγάλη μορφή της. Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 17p11.2. (6)

Δ) DFNB4

Στον γενετικό τόπο DFNB4 στο 7q31 εδράζει το γονίδιο της πεντρίνης (PDS) ή αλλιώς

SLC26A4. Πρόκειται για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που παίζει ρόλο διαύλου ιόντων, επιτρέποντας έτσι την κυτταρική αλληλεπίδραση και τη διατήρηση της ιοντικής ισορροπίας. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό είναι υπεύθυνες και για το σύνδρομο Pendred στο 10%. Η PDS βρίσκεται στον ενδολεμφικό σάκο και πόρο και λαμβάνει ρόλο στην ομοιοόσταση της ενδολέμφου. Τα άτομα με τη μετάλλαξη αυτή εμφανίζουν διευρυμένο υδραγωγό της αιθούσης, δυσπλασία του Mondini και με ανωμαλίες κροταφικού οστού καθώς και προγλωσσική ή μεταγλωσσική βαρηκοΐα που μπορεί να είναι είτε σταθερή είτε προϊούσα (6)

E) DFNB 7/11

Μεταλλάξεις στο γενετικό τόπο DFNB7/11 έχουν ως αποτέλεσμα τη μετάλλαξη στο γονίδιο *TMC1* που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 9q13-q21 (26) Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια σταθερή διαμεμβρανική πρωτεΐνη προσδεμένη στην κυτταρική μεμβράνη και μπορεί να λειτουργεί σαν μεταφοράς, σύνδεσμος, δίαυλος κλπ που εμπλέκεται στην ομαλή λειτουργία των τριχωτών κυττάρων. Μια συγκεκριμένη μετάλλαξη η c.100C>T καταλαμβάνει πάνω από το 40% των μεταλλάξεων του συγκεκριμένου γονιδίου. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν μια προγλωσσική πολύ μεγάλου βαθμού βαρηκοΐα (3)

Z) DFNB9

Η μετάλλαξη στο γονίδιο *OTOF* που βρίσκεται στον γενετικό τόπο DFNB9 είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση μιας αυτοσωμικά υπολειπόμενης μη συνδρομικής βαρηκοΐας υπεύθυνης για την εμφάνιση της ακουστικής νευροπάθειας. Η νόσος χαρακτηρίζεται από την παρουσία ωτοακουστικών εκπομπών και ανώμαλων ή απουσία κυμάτων στο ABR. Πρόκειται για μεταλλάξεις που είναι υπεύθυνες για το 2-3% εμφάνισης της μη συνδρομικής βαρηκοΐας. Η πρωτεΐνη otoferlin λειτουργικά συμμετέχει στη δημιουργία των συναπτικών κυστιδίων. (25) Συνολικά, έχουν αναγνωριστεί τουλάχιστον 42 μεταλλάξεις στο γονίδιο *OTOF* σε 104 οικογένειες με άτομα που παρουσίαζαν νευροαισθητήριο βαρηκοΐα. Μια μετάλλαξη από αυτές, η p.G829X φαίνεται να είναι πολύ συχνή σε Ισπανούς και Αργεντίνους, αφού περίπου οι μισές περιπτώσεις βαρηκοΐας που οφείλονται σε μετάλλαξη του γενετικού τόπου DFNB9 έχουν αυτή τη συγκεκριμένη μετάλλαξη. (1)

Τα άτομα με μετάλλαξη στον τόπο DFNB9 παρουσιάζουν συνήθως προγλωσσική πολύ σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα, η οποία παρεμποδίζει και την ανάπτυξη της ομιλίας. Στους ισπανικούς πληθυσμούς, για παράδειγμα, η ακουστική νευροπάθεια εμφανίζεται στο 56,5% των περιπτώσεων με μετάλλαξη στο DFNB9 με δύο μεταλλαγμένα αλληλόμορφα στο *OTOF* Όμως, αναμένεται το ποσοστό αυτό στην πραγματικότητα να είναι υψηλότερο επειδή δε γίνονται σε όλα τα περιστατικά οι τυπικές μετρήσεις. (1, 3)

H) DFN12

Στον γενετικό τόπο DFN12 εδράζει το γονίδιο *CDH23*, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη *cadherin 23*, που συμβάλει στη δομή των τριχωτών κυττάρων και συγκεκριμένα αποτελεί μια συγκολλητική πρωτεΐνη που ενώνει τις άκρες των στερεοσιλίων των τριχωτών κυττάρων μεταξύ τους, ώστε να κινούνται συγχρονισμένα. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό προκαλούν το σύνδρομο *Usher1D* που συνοδεύεται από πολύ μεγάλου βαθμού νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, αμφιβληστροειδοπάθεια, δυσλειτουργία λαβυρίνθου, ενώ τα άτομα με μετάλλαξη στο DFN12 μπορεί να εμφανίσουν από μεσαίου έως πού μεγάλου βαθμού βαρηκοΐα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα άτομα αυτά έχουν missense μεταλλάξεις ενώ τα άτομα που πάσχουν από *Usher* σύνδρομο έχουν nonsense, splice-site ή missense μεταλλάξεις. (1,9)

2.4.2.2. Αυτοσωμικός επικρατής χαρακτήρας

A) DFNA2

Μεταλλάξεις στον γενετικό τόπο που εδράζει το γονίδιο *KCNQ*, προκαλεί μη συνδρομική βαρηκοΐα που κληρονομείται με αυτοσωμικά επικρατή τρόπο. Το γονίδιο *KCNQ*, κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, ένα κανάλι ιόντων καλίου, που αποτελείται από 6 περιοχές, η οποία επιτρέπει μέσω της ανταλλαγής ιόντων την κυτταρική αλληλεπίδραση και τη διατήρηση της ιοντικής ισορροπίας. Ένας αισθητήρας διαφοράς δυναμικού εντοπίζεται στην τέταρτη περιοχή και με την αλλαγή της τάσης λαμβάνει χώρα αλλαγή της στερεοδιάταξης, ώστε να ανοίξει το κανάλι. Προκειμένου να δημιουργηθούν λειτουργικά κανάλια συνδέονται τέσσερις υπομονάδες *KCNQ4* για να οργανώσουν ένα τετραμερές. Η πρώτη μετάλλαξη του γονιδίου *KCNQ4* είναι η G285S και δημιουργήθηκαν από KO (knock-out) ποντίκια για αυτό το γονίδιο. Η αντικατάσταση μιας σερίνης από γλυκίνη οδηγεί στη διαμόρφωση μη λειτουργικού καναλιού και επομένως τη καταστολή ανακύκλωσης των ιόντων καλίου στην ενδόλεμφο. Αυτό οδηγεί σε απόπτωση και κυτταρικό θάνατο των έξω τριχωτών κυττάρων. Η κλινική εικόνα των ατόμων με αυτή τη μετάλλαξη παρουσιάζουν προοδευτική βαρηκοΐα που συνίσταται κυρίως στις υψηλές συχνότητες. (1)

B) DFNA9

Η μη συνδρομική αυτοσωμικά επικρατής νευροαισθητήριος βαρηκοΐα που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γενετικού τόπου DFNA9 στον οποίον εδράζει το γονίδιο *COCH* στο χρωμόσωμα 14q12 είναι σπάνια, δεδομένου ότι σχετίζεται περισσότερο με εκδηλώσεις από το αιθουσαίο σύστημα. Το γονίδιο *COCH* κωδικοποιεί την πρωτεΐνη κοχλίνη. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται σε πολύ μεγάλο ποσοστό στα κύτταρα του έσω ωτός, αλλά η λειτουργία της δεν είναι ακόμη κατανοητή. Πιθανόν να σχετίζεται με αντιμικροβιακή δράση ή με τη συμμετοχή στη δομική σταθερότητα του έσω ωτός. (1)

Οι περισσότερες μεταλλάξεις του γενετικού τόπου DFNA9 σχετίζονται με την περιοχή LCCL, η οποία πιθανολογείται να έχει σχέση με τη δομή της πρωτεΐνης ή με την πιθανή αντιμικροβιακή της ιδιότητα. Το πιο συχνό μεταλλαγμένο αλληλόμορφο αυτής της περιοχής είναι το p.P51S το οποίο έχει αναγνωρισθεί σε τουλάχιστον 17 οικογένειες από τις κάτω χώρες της Ευρώπης. Έχει παρατηρηθεί ότι στα άτομα αυτά το αιθουσαίο σύστημα είναι εκείνο που βλάπτεται ταχύτερα, ενώ η αρχική βαρηκοΐα αναπτύσσεται μονάχα στις υψηλές συχνότητες έως ότου εξελιχθεί με το πέρασμα του χρόνου σε όλες τις συχνότητες σε μεγάλου βαθμού βαρηκοΐα με ρυθμό περίπου 1,8-24 db το χρόνο (2)

Γ) DFNA8/12

Η βαρηκοΐα που οφείλεται σε μετάλλαξη του γενετικού τόπου DFNA8/12 είναι σπάνια ανάμεσα στις περιπτώσεις επικρατούς κληρονομησης, γιατί εδώ οι συχνότητες που παρουσιάζουν βλάβη είναι οι μεσαίες. Η μορφή εδώ είναι συγγενής και μη προοδευτική, ενώ η σοβαρότητα κυμαίνεται από μέτρια προς σοβαρή με απώλεια ακοής έντασης περίπου 51 dB. Το γονίδιο που βρίσκεται στο γενετικό τόπο που σχετίζεται με τη βαρηκοΐα είναι το *TECTA*, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη α-tectorin, η οποία, αναγνωρίστηκε σε μια οικογένεια από την Αυστρία (DFNA8) και από το Βέλγιο (DFNA12). Και στις δύο οικογένειες εμφανίζεται μετάλλαξη τύπου missense και φαίνεται η μετάλλαξη αυτή να οδηγεί σε διαταραχή της δομής της καλυπτήριας μεμβράνης του έσω ωτός.

Η πρωτεΐνη α-tectorin είναι η κύρια δομική πρωτεΐνη μη σχετική με κολλαγόνο της καλυπτήριας μεμβράνης. Αν η τεκτορίνη δε μεταφραστεί σωστά, τότε παρατηρείται αύξηση των νευρικών ουδών, μειωμένη ευαισθησία ταλάντωσης των έσω τριχωτών κυττάρων. Επίσης, φαίνεται ότι το γονίδιο *TECTA* συνδέεται με την εμφάνιση αυτοσωμικά υπολειπόμενης μη συνδρομικής βαρηκοΐας στο γενετικό τόπο DFNB21. Η βαρηκοΐα σε αυτές τις οικογένειες είναι συγγενής και εκτείνεται σε όλες τις συχνότητες και είναι σοβαρή έως

πολύ σοβαρή, και δεν περιορίζεται μόνο στις μεσαίες συχνότητες. (1)

Δ) DFNA13

Μεταλλάξεις στον γενετικό τόπο DFNA13 όπου εδράζει το γονίδιο *COL11A2*, έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη επικρατούς μη συνδρομικής βαρηκοΐας μεσαίων συχνοτήτων. Το γονίδιο *COL11A2* κωδικοποιεί το κολλαγόνο της καλυπτήριας μεμβράνης του έσω ωτός. Αυτή η μετάλλαξη μπορεί να συνυπάρχει και συνδυαστικά και με μετάλλαξη στο γονίδιο *TECTA* προκαλώντας αποδιοργάνωση της καλυπτήριας μεμβράνης του έσω ωτός.(2,4,22)

Ε) DFNA6/14/38

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *WSF1* (Wolfram syndrome 1) είναι η πιο συχνή αιτία εμφάνισης νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας στις χαμηλές συχνότητες. Το γονίδιο *WSF1* που βρίσκεται στο γενετικό τόπο DFNA6/14/38 εντοπίστηκε επειδή προκαλεί τη νόσο Wolfram (WS) το οποίο είναι ένα σύνδρομο που κληρονομείται με αυτοσωμικά υπολειπόμενο τρόπο και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση διαβήτη, ατροφία οφθαλμού και κώφωση. Αργότερα, εντοπίστηκαν άλλες μεταλλάξεις στο γονίδιο *WSF1* οι οποίες ευθύνονται για την εμφάνιση μη συνδρομικής βαρηκοΐας που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο σε έξι οικογένειες που εμφάνιζαν καθυστερημένη, αργά εξελισσόμενη νευροαισθητηρίου βαρηκοΐα στις χαμηλές συχνότητες. Αυτές οι οικογένειες μετέφεραν μεταλλάξεις missense σε περιοχή του γονιδίου που κωδικοποιεί περιοχή του καρβοξυτελικού άκρου. (2,22)

Μελέτες σε οικογένειες που εμφανίζουν τη βαρηκοΐα αυτή δείχνουν ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο *WSF1* είναι κοινές. Σήμερα, περισσότερες από 26 διαφορετικές μεταλλάξεις που προκαλούν μη συνδρομική βαρηκοΐα έχουν καταγραφεί γι'αυτόν τον γενετικό τόπο, ενώ για το σύνδρομο WS έχουν εντοπιστεί πάνω από 110. Σε σχέση με τις μη ενεργές μεταλλάξεις missense που προκαλούν μη συνδρομική βαρηκοΐα, οι μεταλλάξεις για το WS είναι ανενεργές μεταλλάξεις που δεν εντοπίζονται μόνο σε μια συγκεκριμένη περιοχή μέσα στην πρωτεΐνη.

Η πρωτεΐνη wolframin είναι γνωστό ότι περιέχει 9 διαμεμβρανικές περιοχές και η λειτουργία της σχετίζεται με την ανάπτυξη διαβήτη στο σύνδρομο WS. Σε ποντίκια που λείπει το γονίδιο *WFS1* έχει φανεί ότι η πρωτεΐνη αυτή δρα σαν κανάλι ιόντων ασβεστίου του ενδοπλασματικού δικτύου και είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ομοιόστασης στα παγκρεατικά β-κύτταρα. Δυστυχώς η λειτουργία της wolframin στο έσω αυτί και οι μηχανισμοί με τους οποίους μια μετάλλαξη προκαλεί μη συνδρομική βαρηκοΐα δεν έχουν γίνει ξεκάθαροι ακόμα. Όμως, η έκφραση του γονιδίου έχει εντοπιστεί στον κοχλία του ποντικού σε διάφορα αναπτυξιακά στάδια και σε πολλά κύτταρα όπως στα έσω και έξω τριχωτά κύτταρα, στο σπειροειδές γάγγλιο κλπ. (1)

2.4.2.3 Συνδεδεμένη με το X κληρονομικότητα

Αν και μόνο το 1,7% της βαρηκοΐας στα παιδιά έχει να κάνει με ένα γονίδιο που βρίσκεται στο X χρωμόσωμα, εν τούτοις υπάρχουν 28 γνωστά σύνδρομα που είναι συνδεδεμένα με το X τρόπο κληρονόμησης και εμφανίζουν στο φαινότυπο τους σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα έως και κώφωση. Τέτοια παραδείγματα περιλαμβάνουν το σύνδρομο Notie και το Mohr-Tranebjaerg. Μέχρι στιγμής πέντε γονιδιακοί τύποι και ένα γονίδιο έχουν βρεθεί να ευθύνονται για μη συνδρομική βαρηκοΐα οφειλόμενη στο X χρωμόσωμα. Ο γονιδιακός τύπος DFN1 επανεξετάστηκε και μαζί με την εμφάνιση της βαρηκοΐας υπάρχει και διανοητική υστέρηση.

A) DFN3

Η βαρηκοΐα στο γενετικό τύπο 3 του X χρωμοσώματος είναι από τις πιο συχνές μορφές νευροαισθητηρίου μη συνδρομικής βαρηκοΐας σε ποσοστό 0,8%. Πρόκειται για μεταλλάξεις στο γονίδιο *POU3F4*. Στις περισσότερες περιπτώσεις η DFN3 βαρηκοΐα είναι σοβαρού βαθμού νευροαισθητηρίου με ή χωρίς αγωγιμότητα. Πολλές φορές η αγωγιμότητα δεν είναι εμφανής λόγω του πολύ μεγάλου βαθμού νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας. Μεταλλάξεις στο γονιδιακό τύπο DFN3 έχουν ως αποτέλεσμα την καθήλωση του αναβολέα, (μιμούμενη την ωτοσκληρυνση) γεγονός που καταλήγει σε gusher περίλεμφου κατά τη διάρκεια ενός χειρουργείου για αντικατάσταση του αναβολέα με πιστόνι και τη διεύρυνση του έσω ακουστικού πόρου. Ο γονιδιακός τύπος αυτός εντοπίζεται στην περιοχή Xq21. Αυτό που συμβαίνει στο συγκεκριμένο γενετικό τύπο είναι η διαγραφή βάσεων του γονιδίου. Η πλειοψηφία των διαγραφών αυτών είναι 400-900 kb πάνω από την πλευρά του γονιδίου *POU3F4* και η συγκεκριμένη περιοχή φαίνεται να διαδραματίζει ρυθμιστικό hotspot για την έκφραση του γονιδίου. Αν συμβεί διαγραφή βάσεων πάνω από 50% της συγκεκριμένης περιοχής τότε φαινοτυπικά εμφανίζεται μυϊκή δυστροφία παρόμοια με αυτή του Duchenne και άλλες X χρωμοσωμικές ανωμαλίες. (1)

2.4.2.4 Μιτοχονδριακή κληρονόμηση

Η μιτοχονδριακή μη συνδρομική βαρηκοΐα προέρχεται από μετάλλαξη διαφόρων γονιδίων του γενετικού υλικού του μιτοχονδρίου. Συγκεκριμένα η 1555A>G μετάλλαξη έχει περιγραφεί περισσότερο και συνδέεται με την αυξημένη ευαισθησία σε αμινογλυκοσίδες

βαρηκοΐα. Τα χαρακτηριστικά της είναι η προϊούσα μετρίου βαθμού βαρηκοΐα στις υψηλές συχνότητες. Εκτός από τη μετάλλαξη A1555G, εμφανίζεται λιγότερο συχνά η μετάλλαξη C1494T, ενώ και σε αυτήν την περίπτωση, η βαρηκοΐα που αναπτύσσεται είναι προοδευτική και μέτριας σοβαρότητας. (27)

Πιθανόν οι μιτοχονδριακές μεταλλάξεις να παίζουν ρόλο και στην πρεσβυακουσία. Δεν υπάρχουν μηχανισμοί επιδιόρθωσης του μιτοχονδριακού γενετικού υλικού όπως συμβαίνει αντίστοιχα με το πυρηνικό DNA. Συνεχόμενα λάθη με το πέρασμα του χρόνου, τα οποία δεν επιδιορθώνονται στην αλυσίδα του DNA του μιτοχονδρίου έχουν ως αποτέλεσμα συσσώρευση μεταλλάξεων που επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργία των μιτοχονδρίων των κυττάρων του έσω ωτός. Έχει βρεθεί φορτίο από συσσωρευμένο μιτοχονδριακό DNA με λάθη σε "ηλικιωμένους" κοχλίες (1)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ-Η ΒΑΡΗΚΟΪΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

3.1 Διάγνωση της συγγενούς βαρηκοΐας

Το κλειδί για τη διάγνωση της αιτίας της συγγενούς βαρηκοΐας είναι ένα καλό ιστορικό, η κλινική εξέταση και η πλήρης ακουολογική εξέταση. Κατά τη διάρκεια κλινικής εξέτασης, ιδιαίτερη προσοχή δίδονται σε κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, σε ενδοκρινικές ανωμαλίες πχ βρογχοκήλη, σε οφθαλμικές ανωμαλίες, σε ανωμαλίες καρδιακού ρυθμού, και ανωμαλίες του νεφρού και τυχόν αλλαγές σε χρώμα είτε στην ίριδα είτε των μαλλιών. Εξετάζεται αν υπάρχει υπερτελορισμός, λαγόχειλος και υπερωοσχιστία, ατρησία εξω ακουστικού πόρου, βραγχιακές ανωμαλίες και τυχόν ύπαρξη περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιολογία. Η εξέταση συμπληρώνεται από αξονική και μαγνητική τομογραφία και παραπομπή για γενετικό έλεγχο σε γενετιστή. Ο γενετικός έλεγχος πάντα ακολουθεί την κλινική διάγνωση, είτε με διαγνωστικό είτε με επιβεβαιωτικό τρόπο. Αυτό όμως που θα πρέπει να τονιστεί είναι το γεγονός ότι ακόμη και η αρνητική απάντηση δεν αναιρεί τον κίνδυνο γενετικής αιτιολογίας, δεδομένου ότι σε μια συγγενή βαρηκοΐα είτε προγλωσσική είτε μεταγλωσσική μπορεί να συμμετέχει μια πληθώρα μεταλλάξεων από πολλαπλά γονίδια βαρηκοΐας (28)

3.2 Συχνότητα βαρηκοΐας στην Ελλάδα και σε ευρωπαϊκές χώρες

Η βαρηκοΐα στην Ελλάδα αποτελεί μία από τις πιο συχνές παθήσεις όπως και γενικά στην Καυκάσια φυλή. Όπως έχει ήδη ειπωθεί, η πιο συχνή μετάλλαξη που μπορεί να βρεθεί και να προκαλέσει μη συνδρομική βαρηκοΐα είναι η 35delG του γονιδίου GJB2 που κωδικοποιεί την κοννεξίνη 26 όπου το ποσοστό φορέων μέσα σε έναν πληθυσμό στην Ελλάδα αγγίζει το 3,5 με 4% (29; 30). Η συγκεκριμένη μετάλλαξη εμφανίζεται στο 80% των ατόμων που πάσχουν από μη συνδρομική βαρηκοΐα και οφείλεται σε αυτοσωμικά υπολειπόμενο γονίδιο και μπορεί να διαγνωσθεί προγεννητικά. Ένα στα είκοσι οκτώ παιδιά που γεννιούνται στην Ελλάδα εμφανίζουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη, ενώ παρόμοια ποσοστά εμφανίζει και η Ισπανία και η Ιταλία (31). Τα ποσοστά αυτά είναι παρόμοια με τη συχνότητα εμφάνισης μεταλλάξεων της κυστικής ίνωσης. Το υπολειπόμενο αλληλόμορφο ΔF508 της κυστικής ίνωσης σε ομοζυγωτία απαντάται στο 4% του πληθυσμού της Ελλάδας, και κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα με τη μετάλλαξη IVS1-10 G>A της B σφαιρίνης της HbA που προκαλεί β-θαλασσαιμία ή

μεσογειακή αναιμία. Από τα παραπάνω γίνεται η αντιληπτή η ανάγκη να ενταχθεί στον προγεννητικό έλεγχο η εύρεση της συγκεκριμένης μετάλλαξης, δεδομένου ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών αυτών γεννιούνται από γονείς ετεροζυγώτες που ακούν φυσιολογικά. Θα πρέπει επομένως να καθιερωθεί τρόπος προγεννητικής διάγνωσης της συγκεκριμένης, από τη στιγμή που και η κυστική ίνωση όπως και η μεσογειακή αναιμία έχουν ήδη καθιερωθεί στον τυπικό προγεννητικό έλεγχο στον Ελλαδικό χώρο. Ένας τρόπος είναι η ανάλυση του DNA των κυττάρων του εμβρύου με τη μέθοδο ARMS-PCR, που λαμβάνονται με αμνιοκέντηση στις 15-18 εβδομάδων εγκυμοσύνης ή λαμβάνοντας δείγμα από χοριακές λάχνες στις 10-12 εβδομάδες εγκυμοσύνης. Ο χρόνος απάντησης δίδεται σε μία εβδομάδα. Για την εντόπιση της αιτίας στο παιδί γίνεται πλήρης έλεγχος της αλληλουχίας του γονιδίου GJB2 με τη μέθοδο next generation sequencing σε δείγμα από περιφερικό αίμα διαλυμένο σε EDTA. Ο χρόνος απάντησης είναι 2 εβδομάδες και επειδή η συνδυαστική ύπαρξη ετερόζυγων ελλειμμάτων του γονιδίου GJB6 cx30 μεγέθους 309 kb και ετερόζυγων μεταλλάξεων του GJB2 οδηγούν σε αντίστοιχη εκδήλωση της μη συνδρομικής βαρηκοίας στο παιδί, μπορεί να παρθεί και να αναλυθεί περιφερικό αίμα σε EDTA πάλι με τη μέθοδο next generation sequencing (NGS). Ο χρόνος απάντησης είναι 3 εβδομάδες (31).

Στον Ελλαδικό χώρο πολλές οικογένειες οι οποίες αποτελούνταν από γονείς με φυσιολογική ακοή και αποκτούσαν παιδί με βαρηκοΐα ζητούσαν προγεννητικό έλεγχο στη δεύτερη κυοφορία καθώς ήθελαν να αποφύγουν τη γέννηση δεύτερου παιδιού με το ίδιο πρόβλημα. Είναι χαρακτηριστικό ότι θα μπορούσε να έχει αποφευχθεί η μη συνδρομική βαρηκοΐα οφειλόμενη στη συγκεκριμένη μετάλλαξη αν γινόταν προγεννητικός έλεγχος και στην πρώτη κύηση. Στον προγεννητικό έλεγχο λοιπόν μετά την απομόνωση δείγματος αμνιακού υγρού οι χοριακών λαχνών και την εφαρμογή μιας από τις παραπάνω μεθόδους για την αλληλούχιση συγκεκριμένων γονιδιακών τόπων μπορεί να επιτευχθεί διάγνωση πριν τον τοκετό και εφόσον γίνεται σε πρώιμα στάδια της κύησης μπορεί να δοθεί στο ζευγάρι η δυνατότητα να γνωρίζει το ζευγάρι τις εναλλακτικές πορείες που μπορεί να ακολουθήσει προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη ποιότητα διαβίωσης για το παιδί. Μπορούμε λοιπόν να αντιληφθούμε τη σημασία του Γενετικού και Νομικού ελέγχου της βαρηκοΐας αφού η απώλεια ακοής στην παιδική ηλικία μπορεί να φέρει προβλήματα και στην ικανότητα ομιλίας. Επίσης η έγκαιρη παρέμβαση εκτός του ότι θα αποτρέψει τέτοια προβλήματα στην ανάπτυξη του λόγου θα δώσει και τη δυνατότητα να παρέμβει ο ειδικός από πολύ μικρή ηλικία με τα κατάλληλα ακουστικά ή εμφυτεύματα (29, 30)

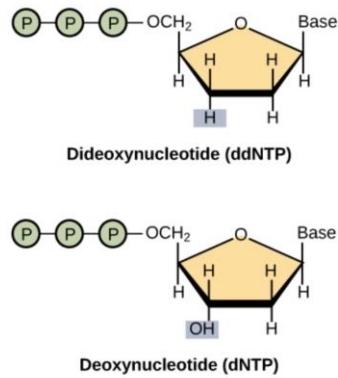
Ο δεύτερος λόγος εμφάνισης προγλωσσικής βαρηκοΐας σε ευρωπαϊκές χώρες είναι το σύνδρομο Usher. Το συγκεκριμένο σύνδρομο καταλαμβάνει τη δεύτερη θέση μετά την 35 delG μετάλλαξη , ως αιτία κώφωσης σε κοχλιακά εμφυτευόμενους ασθενείς .Να υπενθυμίσουμε ότι η μελαχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια που οδηγεί και σε ορισμένες

περιπτώσεις σε τύφλωση μπορεί να μη γίνει αντιληπτή μέχρι την πρώτη δεκαετία της ζωής. Ωστόσο, ο γενετικός έλεγχος του παιδιού καθίσταται αρκετά δύσκολος, δεδομένου ότι υπάρχουν 3 τύποι συνδρόμου Usher στους οποίους εμπλέκονται μεταλλάξεις σε 9 γονίδια που συνολικά φτάνουν τις 27 μεταλλάξεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις λαμβάνεται υπόψη και ο βαθμός αιθουσαίας δυσλειτουργίας για καθορισμό των γονιδίων που θα ερευνηθούν.

Ο τρίτος λόγος εμφάνισης προγλωσσικής βαρηκοΐας σε ευρωπαϊκό επίπεδο αποτελεί το σύνδρομο Pendred . Άτομα με διευρυμένο υδραγωγό της αιθούσης με ή χωρίς δυσπλασία του Mondini και βρογχοκήλη, θα πρέπει να διερευνηθούν για μεταλλάξεις στο γονίδιο *SLC26A4* (3)

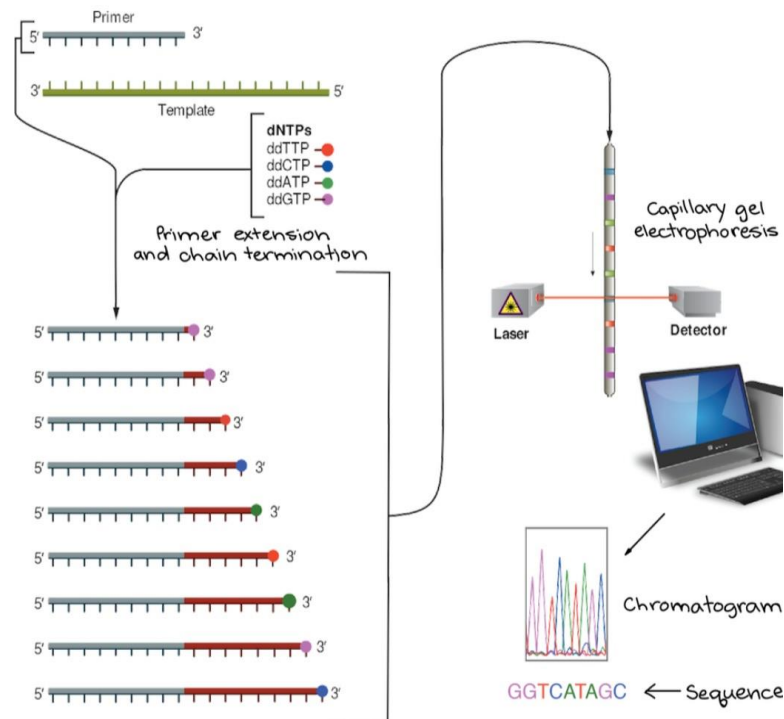
3.3 Μέθοδοι γενετικής ανάλυσης

Για τη διάγνωση της βαρηκοΐας που οφείλεται σε γονιδιακές μεταλλάξεις είναι απαραίτητη η ανάλυση του γονιδιώματος σε συγκεκριμένους γενετικούς τόπους. Στον ελλαδικό χώρο αυτή τη στιγμή υπάρχουν εργαστήρια γενετικής που αναλαμβάνουν γενετικό έλεγχο με τη μέθοδο NGS (next generation sequencing) δηλαδή με τη μέθοδο αλληλούχισης νέας γενιάς και με microarray δηλαδή με μικροσυστοιχίες (39,40). Πριν από αρκετά χρόνια , αν ένας ερευνητής ή κλινικός ήθελε να προσδιορίσει με ακρίβεια την αλληλουχία ενός εξωνίου (το κάθε εξόνιο είναι περιοχή έκφρασης πρωτεϊνών, τα ιντρόνια είναι περιοχές του DNA που δε μεταφράζονται σε πρωτεΐνες) ενός συγκεκριμένου γονιδιακού τόπου, για παράδειγμα τη βασική μετάλλαξη 35delG, θα έπρεπε να ακολουθήσει την βασική αλληλούχιση του DNA ή αλληλούχιση κατά Sanger ή πρώτης γενιάς (DNA sequencing ή Sanger sequencing). (32). Σε δοκιμαστικό σωλήνα τοποθετείτο το δείγμα που είχε προηγουμένως αποδιαταχθεί , δηλαδή να είχαν διασπαστεί οι δύο αλυσίδες του DNA και να είχε αναμειχθεί με DNA πολυμεράση, με εκκινητές αντιγραφής που βοηθούν τη DNA πολυμεράση να ξεκινήσει την αντιγραφή (primer) και με κατάλληλα τροποποιημένα νουκλεοτίδια τα οποία είχαν την ιδιότητα να σταματούν την αντιγραφή σε καθορισμένα σημεία. Τοποθετώντας το δείγμα μέσα σε συγκεκριμένο περιβάλλον με ένα είδος μόνο νουκλεοτιδίων, μπορούσε κανείς να προσδιοριστεί το είδος της βάσης που περιείχε σε κάθε θέση στη συγκεκριμένη αλληλουχία. Τα νουκλεοτίδια αυτά που χρησιμοποιούνταν, δε διέθεταν υδροξύλιο στον 3' άνθρακα της δεσοξυριβοζης με αποτέλεσμα να μη μπορούσαν να σχηματίσουν φωσφοδιεστερικό δεσμό με το επόμενο νουκλεοτίδιο. Με αυτό το τρόπο, προσδιοριζόταν επακριβώς η αλληλουχία του γενετικού τόπου που ήταν επιθυμητή προς διερεύνηση. (41,42)



Εικόνα 3: δομή dNTP (φυσιολογικό νουκλεοτίδιο που σχηματίζει φωσφοδιεστερικούς δεσμούς) και ddNTP (η έλλειψη υδροξυλίου στη θέση 3 το καθιστά ανίκανο να σχηματίσει φωσφοδιεστερικό δεσμό)

(33)



Εικόνα 4: Μέθοδος αλληλουχίας Sanger (33)

Η άλλη μέθοδος που χρησιμοποιείται σήμερα και έφερε επανάσταση στις τεχνικές αλληλούχισης γενετικού υλικού, είναι η αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS) η οποία έδωσε τη δυνατότητα σε επιστήμονες να προσδιορίζουν τις αλληλουχίες ολόκληρου του γονιδιώματος μέσα σε μόνο μία μέρα. Σε αντίθεση, λοιπόν, με την αλληλούχιση πρώτης γενιάς, η τεχνολογία NGS είναι πολύ πιο γρήγορη, γιατί ουσιαστικά ερευνά την αλληλουχία ενός τμήματος DNA κατά θραύσματα και ταυτόχρονα και όχι κατά σειρά όπως γίνεται στην τεχνική Sanger. Στη συνέχεια με τη βοήθεια της βιοπληροφορικής, τα θραύσματα ενώνονται παράγοντας μια αλληλούχιση ολόκληρου τμήματος. Άλλο πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ότι είναι πιο ακριβής, αφού μία συγκεκριμένη αλληλουχία μπορεί να διαβαστεί πολλαπλές φορές. Η αλληλούχιση νέας γενιάς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να χαρτογραφηθούν ολόκληρα γονιδιώματα ή ακόμα και συγκεκριμένες περιοχές μέσα στο γονιδίωμα οι οποίες ενδιαφέρουν τον εκάστοτε κλινικό, όπως η αλληλούχιση μόνο των εξωνίων (34). Το τελευταίο ονομάζεται μέθοδος WES (whole-exome sequencing), κατά την οποία προσδιορίζεται η αλληλουχία στοχευμένων εξωνίων (άρα και συγκεκριμένων πρωτεϊνών). Αν και η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος μπορεί να έχει ευρεία εφαρμογή, ωστόσο δεν είναι τόσο πρακτική όταν ο στόχος είναι να ανακαλυφθούν γονίδια που είναι υπεύθυνα για κληρονόμηση συγκεκριμένων γενετικών ασθενειών και ειδικά αυτών που εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια. Η μέθοδος WES αποτελεί μία εύχρηστη εναλλακτική μέθοδο στην έρευνα των γονιδίων αυτών. Παρόλο που τα εξώνια αποτελούν μόνο το 1% του συνολικού ανθρώπινου γονιδιώματος, η αλληλούχιση τους είναι πολύ σημαντική, καθώς το 85% των ασθενειών που κληρονομούνται με Μενδελιανό τρόπο, οφείλονται σε μεταλλάξεις στις περιοχές των εξωνίων. (35)

Με την αλληλούχιση WES, έγινε δυνατός ο εντοπισμός τόσο των γονιδίων που κληρονομούνται με αυτοσωμικά επικρατή τρόπο, με αυτοσωμικά υπολειπόμενο τρόπο, όσο και των γονιδίων που βρίσκονται πάνω στο X χρωμόσωμα και που σχετίζονται με την εμφάνιση μη συνδρομικής, αλλά και συνδρομικής βαρηκοΐας. Η πρώτη περίπτωση ανακάλυψης γονιδίου με τη μέθοδο NGS που ευθύνεται για μη συνδρομική βαρηκοΐα, είναι το TPRN που βρίσκεται στον γενετικό τόπο DFNB79, ενώ η εφαρμογή της τεχνικής WES έδωσε την ανακάλυψη ενός άλλου αλληλομόρφου από το οποίο προκύπτει μη συνδρομική βαρηκοΐα στο γονίδιο GPSM2 το 2010. (35)

Μία άλλη τεχνική που χρησιμοποιείται κυρίως για τη διάγνωση γενετικών ασθενειών είναι η ARMS PCR (amplification-refractory mutation system). Η μέθοδος αυτή αποτελεί έναν απλό τρόπο για να ανιχνεύσουμε μεταλλάξεις οι οποίες οφείλονται σε αντικατάστασης βάσης ή μικρών ελλείψεων. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτό, προστίθενται στο δείγμα κατάλληλα τμήματα βάσεων-ανιχνευτές, τα οποία θα αντιγράψουν μόνο τη συγκεκριμένη αλληλουχία

που ψάχνουμε. Με αυτό τον τρόπο μπορούμε να διαγνώσουμε την παρουσία ή την απουσία ενός συγκεκριμένου αλληλόμορφου μέσα στο δείγμα (17,36).

3.4 Γενετική θεραπεία, προκλήσεις και προοπτικές για τη βαρηκοΐα

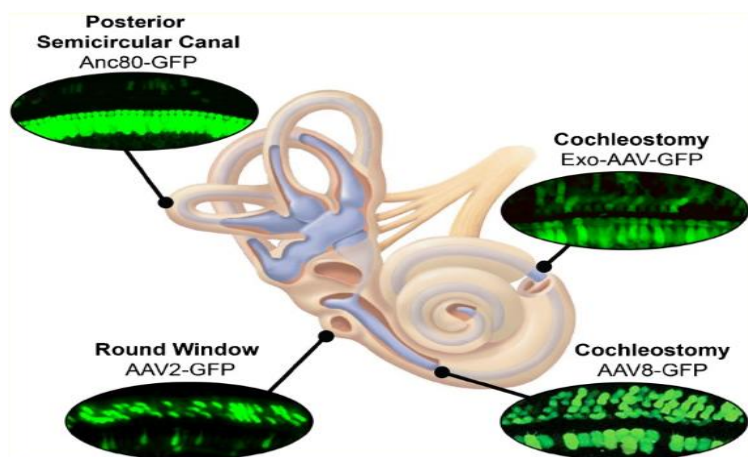
Τα τελευταία χρόνια έχει στραφεί το ενδιαφέρον στη διόρθωση της γενετικής βλάβης που οφείλεται σε κληρονομική μετάλλαξη μέσω γονιδιακής θεραπείας. Η τελευταία, φαίνεται πολλά υποσχόμενη από τις έρευνες που έχουν γίνει πάνω σε πειραματόζωα και ιδιαίτερα η ένεση στα στηρικτικά κύτταρα του γονιδίου Atoh1 που είναι ρυθμιστής κυτταρικού κύκλου και διαφοροποίησης, προάγοντας την αναγέννηση των τριχωτών κυττάρων (44). Στην περίπτωση της βαρηκοΐας μπορεί να υπάρχουν προοπτικές, καθώς το έσω ους, όπως και ο οφθαλμός, είναι εύκολα προσβάσιμα για γονιδιακή θεραπεία. Από την άλλη όμως, υπάρχουν και μερικά βασικά μειονεκτήματα, δηλαδή φραγμοί ανάμεσα στο στόχο και στο μέσο της θεραπείας όπως ο αιματολαβρινθικός φραγμός. Ο συγκεκριμένος δεν είναι τόσο αυστηρός όσο ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός, όμως δυσκολεύει τη διανομή μεγάλων μορίων, όπως είναι οι φορείς-ιοί που χρησιμοποιούνται για να μεταφέρουν το φυσιολογικό γονίδιο στα κύτταρα του έσω ωτός. Από τη μία πλευρά αυτό αποτελεί δυσκολία, αλλά από την άλλη μπορεί να θεωρηθεί σαν πλεονέκτημα, αφού ο αιματολαβρινθικός φραγμός, περιορίζει τη διανομή του φορέα έξω από την περιοχή που στοχεύουμε και επομένως μειώνει πιθανές επιπτώσεις τοξικότητας που μπορεί να εμφανιστούν από τη συγκεκριμένη μέθοδο. (37)

Υπάρχουν διάφορες οδοί από τις οποίες θα μπορούσε να γίνει η χορήγηση της γονιδιακής θεραπείας στο όργανο στόχο. Η μία περίπτωση είναι ένεση μέσα στο περιλεμφικό χώρο, από την στρογγυλή θυρίδα ή από τον οπίσθιο ημικύκλιο σωλήνα και ένεση μέσα στην τυμπανική κλίμακα ή στην αιθουσαία μέσα από κοχλιοστομία. Επίσης έχουν προταθεί και άλλες οδοί οι οποίες μπορεί να διανέμουν τους θεραπευτικούς παράγοντες μέσω ένεσης ακόμα και σε πιο μακρινά όργανα μέσα στο έσω ούς (37)

Με ένεση στον ενδολεμφικό σάκο και μέσω κοχλιοστομίας στη μεσαία κλίμακα η διανομή του φορέα είναι ευρεία, αλλά έχει το μειονέκτημα ότι μπορεί να διαταράξει το δυναμικό ενέργειας ανάμεσα στον ενδολεμφικό και περιλεμφικό χώρο και αυτό να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο. Πέρα από το γεγονός αυτό, οι μικροδονήσεις που δημιουργούνται από τη δημιουργία οπής στην ωτική κάψα, ώστε να μεταφερθεί ο ιός εντός του έσω ωτός, μπορεί να δημιουργήσουν μηχανικές βλάβες με συνέπειες στην ήδη υπάρχουσα υπολειμματική ακοή (44). Ο τρόπος διανομής του φορέα του φυσιολογικού αλληλόμορφου εξαρτάται από την πρωτεΐνη που θέλει να διορθώσει κανείς και σε ποιο κύτταρο εκφράζεται. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της μεταλλάξης στο

γονίδιο KCNQ1 απαιτείται ένεση στον ενδολεμφικό χώρο, με στόχο την περιοχή της αγγειώδους ταινίας. Από την άλλη, αν ο στόχος είναι τα νευρικά κύτταρα του σπειροειδούς γαγγλίου θα ήταν απαραίτητη η ένεση στον περιλεμφικό χώρο (37)

Στην εικόνα 5 παρουσιάζονται κάποιοι από τους φορείς που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για συγκεκριμένες περιοχές του έσω ωτός, καθώς και η οδός πρόσβασης και διανομής του φορέα αυτού.



Εικόνα 5: Επιλεγμένοι φορείς γονιδιακής θεραπείας και περιοχές διανομής (37)

Οι φορείς που χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά γενετικού υλικού μέσα σε ιστούς και κύτταρα συνήθως έχουν την ικανότητα αυτόνομης αντιγραφής όπως οι αδενοϊοί, ενώ έχουν τροποποιηθεί έτσι που να μη δημιουργήσουν κάποια παρενέργεια στον οργανισμό. Αυτό επιτυγχάνεται με μερική τροποποίηση του γενετικού υλικού του ιού ή ακόμα και ολική αφαίρεση του, ενώ χρησιμοποιείται θεραπευτικό DNA μέσα σε ένα ιικό καψίδιο. Είναι σημαντικό να επιλεγθεί ο κατάλληλος φορέας ανάλογα το όργανο στόχο, προκειμένου η γονιδιακή θεραπεία να είναι αποτελεσματική. Η μεταφορά γενετικού υλικού στο έσω αυτί έχει γίνει κυρίως μέσω ιικών φορέων. Οι αδενοϊοί (ADV) οι ιοί του έρπητα (HSV), ο ιός Lenti (Lenti virus vector, LV) καθώς και ο ιός Sendai (Sendai virus vector, SV), πρέπει να εισαχθούν με τραυματικό τρόπο με ένεση στη στρογγυλή θυρίδα και να διαμολύνουν τα μεσεγχυματικά κύτταρα στη μεσαία ή στην τυμπανική κλίμακα. Αντιθέτως οι φορείς σχετιζόμενοι με αδενοϊούς AAV μπορούν και διαμολύνουν ατραυματικά διαπερνώντας την μεμβράνη της στρογγύλης θυρίδος, χωρίς άνοιγμα

οπής, μια πλειάδα από κατηγορίες κυττάρων του έσω ωτός, όπως έσω και έξω τριχωτά κύτταρα, κύτταρα σπειροειδούς γαγγλίου, με το μειονέκτημα ότι μπορούν να μεταφέρουν μόνο μέχρι 5,2 kb γενετικό υλικό (44). Έχουν χρησιμοποιηθεί αδενοϊοί (ADV) για να μεταφερθούν γονίδια, όπως η β-γαλακτιζιδάση και κόκκινη φθορίζουσα πρωτεΐνη, όπως και γονίδια υπεύθυνα για την παραγωγή νευροτροφικού παράγοντα GDNF στην αιθουσαία και τυμπανική κλίμακα, ενώ οι διάμεσοι ξενιστές σχετιζόμενοι με αδενοϊό AAV τύποι 1/2/6/8 και ο συνθετικός τύπος AAV, ο υπότυπος Anc80L65, διαμολύνουν πιο αποτελεσματικά το έσω ους. Συγκεκριμένα, έχει πραγματοποιηθεί επιτυχής μεταφορά του γονιδίου USH1c που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη harmonin σε ποντίκια με σύνδρομο Usher από AAV2 και Anc80L65 για τη θεραπεία της βαρηκοΐας και τα αποτελέσματα ήταν πολύ ικανοποιητικά: τα ποντίκια ανέκτησαν σχεδόν πλήρως την ακουστική τους ικανότητα, σχεδόν όσο τα αγρίου τύπου ποντίκια (~90%). Οι AAV2/8 χρησιμοποιήθηκαν για να μεταφέρουν το γονίδιο υπεύθυνο για την πρωτεΐνη whirlin στα τριχωτά κύτταρα και αποκαταστάθηκε η λειτουργία των έσω αλλά όχι των έξω τριχωτών κυττάρων. Άλλη περίπτωση μεταφοράς γονιδίου με αδενοϊό AAV είναι το TMC1, όπου αποκαταστάθηκε μερικώς η ακουστική ικανότητα. (38)

Όσον αφορά τα κύτταρα-στόχος της γονιδιακής θεραπείας, τα τριχωτά κύτταρα είναι στο κέντρο του ενδιαφέροντος, αφού περισσότερο από το 50% των μεταλλάξεων που οδηγούν σε κληρονομική κώφωση εκφράζονται στα κύτταρα αυτά. Το πιο εύθραυστο μέρος των κυττάρων αυτών και που επηρεάζεται πιο συχνά είναι τα στερεοσίλλια (hair bundle) δομή η οποία παίζει καίριο ρόλο στην επαγωγή μηχανικών ερεθισμάτων στη διαδικασία λήψης ενός σήματος. Πολλές πρωτεΐνες που αποτελούν δομικά υλικά των στερεοσιλλίων προέρχονται από γονίδια που παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη βαρηκοΐας. Γι'αυτό και η γονιδιακή θεραπεία είναι επιτυχής σε μοντέλα πειραματόζωων. Παραδείγματα τέτοιων γονιδίων αποτελούν τα TMC1, TMC2, TMHS κλπ. Αν και τα τριχωτά κύτταρα δεν πολλαπλασιάζονται μετά την αποκατάσταση, ωστόσο έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος όσον αφορά την ανακάλυψη κατάλληλων φορέων που στοχεύουν στα έσω όπως και στα έξω τριχωτά κύτταρα κατά μήκος του κοχλίου. Άλλη περιοχή που αποτελεί στόχο της γονιδιακής θεραπείας είναι η αγγειώδης ταινία που βρίσκεται πλευρικά στη μεσαία κλίμακα. Αυτή αποτελείται από τρεις διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους: τα οριακά, τα ενδιάμεσα και τα βασικά κύτταρα μαζί με τα κύτταρα του ενδοθηλίου των τριχοειδών αγγείων. Η λειτουργία του έχει να κάνει με την παραγωγή και διατήρηση των υψηλών συγκεντρώσεων ιόντων καλίου στον ενδολεμφικό χώρο της μεσαίας κλίμακας και της διατήρησης του δυναμικού ενέργειας στην ενδόλεμφο κατά 80 με 120mV σε σχέση με τον περιλεμφικό χώρο. Και οι δύο αυτές ενέργειες είναι απαραίτητες για τη σωστή λειτουργία του έσω ωτός. Οπότε μπορεί να αντιληφθεί κανείς ότι μετάλλαξη σε γονίδια που εκφράζονται στην αγγειώδη ταινία και που σχετίζονται με τη συγκέντρωση των ιόντων καλίου, μπορούν να προκαλέσουν βαρηκοΐα. Παραδείγματα αποτελούν τα αυτοσωμικά υπολειπόμενα σύνδρομα Jervell Lange-Nielsen, τα οποία

οφείλονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων KCNQ1 και KCNE1 αντίστοιχα. Αυτά τα γονίδια εκφράζονται στα οριακά κύτταρα της αγγειώδους ταινίας. Έρευνες που έγιναν (37,38) έδειξαν ότι η γονιδιακή θεραπεία σε ποντίκια τα οποία δεν διέθεταν το γονίδιο KCNQ1 ήταν επιτυχής.

Τα στηρικτικά κύτταρα επίσης παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της ακοής αφού προσφέρουν υποστήριξη στο επιθήλιο και στα τριχωτά κύτταρα, διατηρώντας ένα λειτουργικό περιβάλλον για τα κύτταρα αυτά. Ένα βασικό χαρακτηριστικό των κυττάρων αυτών είναι ότι επικοινωνούν με διαύλους ιόντων (gap junctions). Οι πρωτεΐνες οι οποίες διαμορφώνουν τα κανάλια ιόντων μεταξύ των κυττάρων αυτών είναι οι πρωτεΐνες της οικογένειας της κοννεξίνης. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η κοννεξίνη 26 που είναι η βασική πρωτεΐνη που εμφανίζει μεταλλάξεις στις περισσότερες περιπτώσεις βαρηκοΐας. Ανάλογα τη μετάλλαξη η οποία έχει συμβεί, μπορεί να προκληθούν και αυτοσωμικά επικρατείς νόσοι. Σε πειράματα που διεξήχθησαν (37,38,43,45), έδειξαν ότι ποντίκια τα οποία είχαν βαρηκοΐα λόγω της έλλειψης του γονιδίου GJB2 μπορούσα να ανακτήσουν την ακοή τους με γονιδιακή θεραπεία φυσιολογικών αλληλόμορφων του γονιδίου αυτού μέσω φορέων AAV5 (43,45)

Τέλος, οι νευρώνες του σπειροειδούς γαγγλίου μπορεί να αποτελέσουν στόχο γονιδιακής θεραπείας και να αποκατασταθεί η λειτουργία των νευρώνων εισάγοντας σε αυτούς βασικούς αυξητικούς παράγοντες. (37)

Οι μέχρι τώρα έρευνες στη γονιδιακή θεραπεία δείχνουν ότι η μέθοδος, μπορεί να αποτελέσει την πρώτη μορφή πραγματικής θεραπείας για τη βαρηκοΐα για τα επόμενα χρόνια. Όμως, πριν τεθεί σε εφαρμογή, θα πρέπει να ξεπεραστούν κάποια βασικά προβλήματα που παρακωλύουν τη χρήση των ιικών φορέων στη διαδικασία αυτή. Ενώ ο ιός-φορέας μπορεί να μεταφέρει το επιθυμητό γονίδιο στο κύτταρο-στόχο, μπορεί να αποβεί επικίνδυνος, καθώς υπάρχει πιθανότητα να συμβάλει στην ανάπτυξη καρκίνου και να αναπτυχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από την αλληλεπίδραση ανθρώπινου γονιδιώματος και ιού. Γι' αυτό και η έρευνα προσανατολίζεται στην ανάπτυξη άλλων φορέων, όπως λιποσώματα και άλλα πολυμερή (37) Αποκτώντας συνεπώς καλύτερη γνώση των μηχανισμών με τους οποίους αναπτύσσεται η βαρηκοΐα και με την εύρεση κατάλληλων φορέων, η γονιδιακή θεραπεία για τη βαρηκοΐα είναι ένα βήμα πιο κοντά κάθε φορά.

3.5 Θεραπεία με βλαστοκύτταρα -προκλήσεις και προοπτικές.

Θεραπείες αντικατάστασης που βασίζονται σε βλαστοκύτταρα υπάρχουν τα τελευταία είκοσι χρόνια. Έχουν χρησιμοποιηθεί μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα σε ανθρώπους με καρκίνο για τη θεραπεία και αποκατάσταση του μυελού των οστών. Πάνω από 2500 κλινικές δοκιμές που αφορούν τα βλαστοκύτταρα έχουν πραγματοποιηθεί και 644 δοκιμές πραγματοποιούνται αυτή τη στιγμή, συμπεριλαμβανομένου και για την βαρηκοΐα. (<http://clinicaltrials.gov/>). Το 2015 πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, αυτόλογη μεταμόσχευση μεσεγχυματικών κυττάρων του μυελού των οστών ενδοφλεβίως. Οι ασθενείς ήταν υπο παρακολούθηση για τρία χρόνια και δεν υπήρχαν παρενέργειες, ωστόσο ούτε στους 6 μήνες αλλά ούτε και στους 12 μήνες δεν υπήρξε βελτίωση της ακοής. Πρόσφατα πραγματοποιείται μια κλινική δοκιμή που περιλαμβάνει με ένεση στο όργανο του Corti την αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων ομφαλίου λώρου σε 11 παιδιά με μεταγλωσσική βαρηκοΐα και αναμένονται αποτελέσματα. (<http://clinicaltrials.gov/>).

Το μεγαλύτερο βήμα που είχε γίνει μέχρι στιγμής ήταν η διαφοροποίηση των πολυδύναμων ανθρώπινων βλαστοκυττάρων σε τριχωτά κύτταρα τα οποία όμως ομοιάζαν με αυτά του αιθουσαίου συστήματος και παρουσίαζαν συγκεκριμένη μορφολογία στερεοσιλλίων και ηλεκτροφυσιολογία. Με τη τεχνολογία CRISPR/CAS9, το εργαλείο επεξεργασίας γονιδίων (gene editing tool) λύθηκε το πρόβλημα αυτό και μάλιστα κατάφερε να διορθώσει μεταλλάξεις στα γονίδια MYO7 και MYO15 που είχαν επίπτωση στη δομή των στερεοσιλλίων.

Ωστόσο, θα πρέπει να ξεπεραστούν πολλαπλά εμπόδια όσον αφορά τη θεραπεία με βλαστοκύτταρα. Το πρώτο πρόβλημα είναι ότι είναι μια πανάκριβη θεραπεία, το δεύτερο θέμα είναι ότι θα πρέπει να γίνεται μεταμόσχευση διαφοροποιημένων κυττάρων και όχι αδιαφοροποίητων, λόγω κινδύνου εμφάνισης όγκων και το τρίτο πρόβλημα είναι η μεταμόσχευση των κυττάρων στο όργανο του Corti. Το τελευταίο δεν είναι αμελητέο πρόβλημα, δεδομένου ότι η μεσαία κλίμακα είναι τοξική για τα βλαστικά κύτταρα λόγω αυξημένης συγκέντρωσης καλίου της ενδολέμφου. Το τελευταίο πρόβλημα είναι ότι τα κύτταρα αυτά αφού θα μεταμοσχευθούν θα πρέπει να είναι ικανά να δημιουργήσουν συνάψεις με τους νευρώνες του σπειροειδούς γαγγλίου.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με βλαστοκύτταρα πρέπει να αντιμετωπίσει πολλαπλές προκλήσεις και εμπόδια προκειμένου να αποτελέσει μία από τις πρώτες γραμμές θεραπείας της βαρηκοΐας (44)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Το κλειδί για τη διάγνωση της αιτίας της συγγενούς βαρηκοΐας είναι ένα καλό ιστορικό, η κλινική εξέταση και η πλήρης ακοολογική εξέταση. Η εξέταση συμπληρώνεται από αξονική και μαγνητική τομογραφία και παραπομπή για γενετικό έλεγχο σε γενετιστή. Ο γενετικός έλεγχος πάντα ακολουθεί την κλινική διάγνωση, είτε με διαγνωστικό είτε με επιβεβαιωτικό τρόπο. Αυτό όμως που θα πρέπει να τονιστεί είναι το γεγονός ότι ακόμη και η αρνητική απάντηση δεν αναιρεί τον κίνδυνο γενετικής αιτιολογίας.

2. Οι μεταλλάξεις οι οποίες ευθύνονται για τη γενετική μη συνδρομική βαρηκοΐα και κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο συνήθως είναι προγλωσσικοί τύποι και ο βαθμός είναι σοβαρός έως πολύ σοβαρός που συνδέεται με όλες τις συχνότητες, ενώ οι μεταλλάξεις που κληρονομούνται με αυτοσωμικά επικρατή τρόπο, εμφανίζουν μεταγλωσσικού τύπου βαρηκοΐα (ανάγκη για έλεγχο και σε παιδιά προσχολικής ηλικίας) ηπιότερης μορφής συνήθως.

3. Η πιο συχνή μετάλλαξη που μπορεί να βρεθεί και να προκαλέσει μη συνδρομική βαρηκοΐα είναι η 35delG του γονιδίου GJB2 που κωδικοποιεί την κοννεξίνη 26 όπου το ποσοστό φορέων μέσα σε έναν πληθυσμό στην Ελλάδα αγγίζει το 3,5 με 4%. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη εμφανίζεται στο 80% των ατόμων που πάσχουν από μη συνδρομική βαρηκοΐα

4. Η πρώτη αιτιολογία κοχλιακής εμφύτευσης λόγω γενετικών παραγόντων στις ευρωπαϊκές χώρες είναι η εμφάνιση ομόζυγου γονότυπου της μετάλλαξης 35delG του γονιδίου της κοννεξίνης 26. Δεύτερη αιτιολογία είναι το σύνδρομο Usher και τρίτη αιτιολογία είναι η εμφάνιση του συνδρόμου Pendred. Ο γενετικός έλεγχος του παιδιού για σύνδρομο Usher καθίσταται αρκετά δύσκολος, δεδομένου ότι υπάρχουν 3 τύποι συνδρόμου Usher στους οποίους εμπλέκονται μεταλλάξεις σε 9 γονίδια που συνολικά φτάνουν τις 27 μεταλλάξεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις λαμβάνεται υπόψη και ο βαθμός αιθουσαίας δυσλειτουργίας για καθορισμό των γονιδίων που θα ερευνηθούν.

5. Το 8% των ασθενών με μετάλλαξη στην περιοχή *GJB2* εμφανίζουν δεύτερη μετάλλαξη στην *GJB6*. Ας μη ξεχνάμε ότι άτομο που εμφανίζει ετεροζυγωτία σε ταυτόχρονη μετάλλαξη σε *GJB2* και *GJB6* εμφανίζει μη συνδρομική βαρηκοΐα.

6. Προτείνεται η εφαρμογή προγεννητικού ελέγχου για τη μετάλλαξη 35delG της κοννεξίνης 26, για τη μετάλλαξη της κοννεξίνης 30, δεδομένου ότι η μετάλλαξη της κοννεξίνης 30 διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο στην εκδήλωση βαρηκοΐας ακόμη και σε ετεροζύγο γονότυπο καθώς και των μιτοχονδριακών μεταλλάξεων όπως η A1555G και η C1494T, λόγω του γεγονότος ότι κληρονομούνται από τη μητέρα.

7. Η γονιδιακή θεραπεία και θεραπεία με βλαστοκύτταρα βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο με υποσχόμενα αποτελέσματα σε πειραματόζωα αλλά όχι ακόμη σε ανθρώπους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Charles D. Bluestone, Gerald B. Healy, Jeffrey P. Simons *Pediatric Otolaryngology* 5th ed PMPH-USA; 2014
- 2) Iris Schrijver *Hereditary Non-Syndromic Sensorineural Hearing Loss: Transforming Silence to Sound*, *Journal of Molecular Diagnostics*, 2004;6(4):275-284
- 3) Simon Angeli, Xi Lin, Xue Zhong Liu *Genetics of Hearing and Deafness* *Anat Rec* (Hoboken), 2012 November;295(11):1812-1829
- 4) Anna M. H. Korver, Richard J.H. Smith, Guy Van Camp, Mark R. Schleiss, Maria A.K. Bitner-Glindzicz, Lawrence R. Lustig, Shin-ichi Usami, An N. Boudewyns *Congenital hearing loss* *Nat Rev Dis Primers* 2016;3:16094
- 5) G. Paludetti, G. Conti, W. Di Nardo, E. De Corso, R. Rolesi, P.M. Picciotti, A.R. Fetoni *Infant hearing loss: from diagnosis to therapy* *ACTA Otorhinolaryngologica Italica* 2012;32:347-370
- 6) Vona Barbara, Nanda Indrajit, Hofrichter Michaela A.H., Shehata-Dieler Wafaa, Haaf Thomas *Non-syndromic hearing loss gene identification: A brief history and glimpse into the future* *Molecular and Cellular probes* 29(2015) 260-270
- 7) www.hereditaryhearingloss.org
- 8) Gomez-Pan A, Evered DC, Hall R, *Pituitary-thyroid function in Pruned syndrome*, *Brit Med J* 2:152-253,1974
- 9) Mathur Pranav, Yang Jun *Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities* *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, Vol1852, Issue 3 March 2015, pp 406-420
- 10) Al-Ahmad Amin & Wilde Arthur AM *Inheritable Potassium Channel Disease* *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, Sixth edition 2014, pp 501-509
- 11) Ψώνη Σ, Ψύχου Φ, Χρούσου Γ, Θωμάϊδου Λ, Πάικος Π, Καναβάκης Ε, Φρυσίρα Ε *Σύνδρομο Stickler. Φαινοτυπική και γονοτυπική ετερογένεια σε δύο οικογένειες* *Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών* 54, 2007
- 12) Read Andrew P, Newton Valerie E *Waardenburg syndrome* *J Med Genet* 1997; 34:656-665
- 13) Trainor Paul A, Dixon Jill, Dixo MichaelJ *Treacher-Collins syndrome: etiology, pathogenesis, and prevention* *European Journal of Human Genetics* 17, 275-283(2009)
- 14) Sethi Reena, Sethi Arun, Lokwani Paryl, Chalwade Manisha *Goldenhar Syndrome* *Apollo medicine* 12 (2015)60-70
- 15) Scholtz AW, Fish JH 3rd, Kammen-Jolly K, Ichiki H, Hussl B, Schrott-Fischer A *Goldenhar's syndrome: congenital hearing deficit of conductive or sensorineural*

- origin? Temporal bone histopathologic study* Otol Neurotol 2001 Jul;22(4):501-5
- 16) National Organization for Rare Disorders <https://rarediseases.org>
 - 17) Dorivaldo Lopes da Silva, Francisco Xavier Palheta Neto, Stéphanie Gonçalves Carneiro³, Angélica Cristina Pezzin Palheta, Marcela Monteiro, Sarah Crestian Cunha, Cláudio Tobias Acatauassú Nunes *Crouzon's Syndrome: Literature review* International Archives of Otorhinolaryngology, 2008; Vol 12 no 3
 - 18) Orvidas LJ et al, *Hearing and Otopathology in Crouzon syndrome* Laryngoscope 1999 Sep;109(9):1372-5
 - 19) www.omim.org
 - 20) Vallino-Napoli, LD Audiologic and otologic characteristics of Pferiffer syndrome Cleft Palate Craniofac. J. 33:524-529,1996
 - 21) Yildimir A. Bayazit, Metin Yilmaz *An Overview of Hereditary Hearing Loss* ORL 2006;68:57-63
 - 22) A Eliot Shearer, MD, PhD, Michael S Hildebrand, PhD, Richard JH Smith, MD *Hereditary Hearing and Deafness Overview* Gene Reviews [online] 1999 [Last update July 27, 2017] University of Seattle
 - 23) King Peter J, Xiaomei Ouyang, Lilin Du, Denise Yan, Angeli Simon, Liu Xue Zhong *Etiologic Diagnosis of Nonsyndromic Genetic Hearing Loss in Adult vs Pediatric Populations* Otolaryngol Head Neck Surg, 2012 November; 147(5): 932-936
 - 24) Kokotas H, Grigoriadou M, Villamar M, Giannoulia-Karantana, del Castillo Igmacio, Petersen Michael B *Hypothesizing an Ancient Greek Origin of the GJB2 35delG Mutation: Can Science Meet History?* Genetic Testing and Molecular Biomarkers Vol. 14, No. 2
 - 25) Maj Gen Venkatesh, Col Nikhil Moorchung, Maj Gen Bipin Puri *Genetics of non syndromic hearing loss* Medical Journal Armed Forces India 71 (2015) 363-368
 - 26) Duygu Duman & Mustafa Tekin *Autosomal recessive nonsyndromic deafness genes: a review* Front Biosci; 17: 2213-2236, 2013
 - 27) Bottger Erik C & Schacht Jochen *The mitochondrion: A perpetrator of Acquired hearing loss* Hear Res 2013;303:12-19
 - 28) Sutton Reid V *Referring Patients for a Medical Genetics Consultation and Genetic Counseling* Adv Otorhinolaryngol, Basel, Karger, 2011, vol70, pp25-27
 - 29) Antoniadis T, Gronskov K, Sand A, Pampanos A, Brondum-Nielsen K, Petersen MB, *Mutation analysis of the GJB2 (Connexin 26) Gene by DGGE in Greek Patients with Sensorineural Deafness* Human Mutation 16:7-12 (2000)
 - 30) Antoniadis T, Rabionet R, Kroupis C, Aperis GA, Economides J, Petmezakis J, Economou-Petersen MB *High prevalence in the greek population of the 35delG*

- mutation in the connexin 26 gene causing prelingual deafness Clin Genet 1999; 55(5):381-2*
- 31) T. Iliades, N. Eleftheriades V. Iliadou A. Pampanos N. Voyiatzis, J. Economides P. Leotsakos P. Neou M. Tsakanikos T. Antoniadis I. Konstantopoulou D. Yannoukakos M. Grigoriadou A. Skevas, M.B. Petersen *Prelingual Nonsyndromic Hearing Loss in Greece*, ORL 2002;64:321-323
 - 32) Deignan Joshua L and Grody Wayne W *Ordering Genetic Tests and Interpreting the Results* Adv Otorhinolaryngol Basel, Karger 2001, Vol70,pp 18-24
 - 33) www.khanacademy.org
 - 34) Behjati Sam and Tarpey S Patrick *What is next generation sequencing?* Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013 Dec; 98(6): 236–238.
 - 35) Atik Tahir, Bademci Guney, Diaz-Horta Oscar, Blanton Susan H, Tekin Mustafa *Whole-exome sequencing and its impact in hereditary hearing loss* Genet Res (Camp); 97:e4
 - 36) Little S Amplification-refractory mutation system (ARMS) analysis of point mutations Curr Protoc Hum Genet 2001;Chapter 9:Unit 9.8Z
 - 37) Ahmed H, Shubina-Oleinik O, Holt JR *Emerging Gene Therapies for Genetic Hearing Loss* J Assoc Res Otolaryngol. 2017 Oct; 18(5):649-670
 - 38) Carpena Nathaniel T & Lee Min Young *Genetic Hearing Loss and Gene Therapy* Genomics & Informatics 2018; 16(4):e20
 - 39) Piatto VB, Nascimento EC, Alexandrino F, Oliveira CA, Lopes AC, Sartorato EL, Maniglia JV. Braz J Otorhinolaryngol. **2005** Mar-Apr;71(2):216-23. Epub **2005** Aug 2. Review
 - 40) Cytogenomics
 - 41) Nikifivora Marina, LaFramboise William, Nikiforov Yuri *Amplification-Based Methods*, Clinical Genomics, 2015
 - 42) Van Camp G, Smith RJ. Hereditary Hearing Loss Homepage The Authors, Hereditary Hearing Loss Homepage. 2018;Accessed 2018 Nov 20. Available from: <https://www.hereditaryhearingloss.org>
 - 43) Kanzaki Sho. Gene Delivery into the inner ear and its clinical implications for hearing and balance. Molecules 201823,2507;doi:10.3390/molecules23102507
 - 44) Czajkowski A, Mounier A, Delacroix L, Malgrange B. Pluripotent stem cell derived cochlear cells: a challenge in constant progress. Cellular and Molecular Life Sciences. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2950-5>
 - 45) Lee MN, Park YH. Potential of Gene and Cell therapy for inner ear hair cells. Biomed

Research International Volume 2018 Article ID 8137614, 11 pages
<https://doi.org/10.1155/2018/8137614>.