



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

“Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση”

-

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΛΙΟΛΑΚΗ

A.M.: 20200988

ΑΘΗΝΑ

Μάϊος 2022



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

“Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ”

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΛΙΟΔΑΚΗ

Α.Μ.: 20200988

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

ΚΟΣΜΑ ΚΩΣΤΑΝΤΙΝΑ (Επιβλέπων)

Κλινική Γενετίστρια-Παιδίατρος, Ιατρική Γενετική, ΕΚΠΑ

ΜΑΚΡΥΘΑΝΑΣΗΣ ΠΕΡΙΚΛΗΣ

Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής, ΕΚΠΑ

ΤΡΑΕΓΕΡ-ΣΥΝΟΔΙΝΟΥ ΙΩΑΝΝΑ

Καθηγήτρια Γενετικής-Διευθύντρια Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ

Μάιος 2022



HELLENIC REPUBLIC
**National and Kapodistrian
University of Athens**

— EST. 1837 —

School of Health Sciences

Department of Medicine

MASTER PROGRAM IN

“Medical Genetics: Clinic & Laboratory Direction”

MASTER THESIS

“GENETIC EVALUATION OF HEARING LOSS”

ANASTASIA LIODAKI

Register Number: 20200988

Examining Board Members

KOSMA KOSTANTINA (Supervisor)

Clinical Geneticist-Pediatrician, Medical Genetics, National & Kapodistrian University of Athens (UoA)

MAKRITHANASIS PERIKLIS (Supervisor)

Assistant Professor of Medical Genetics, National & Kapodistrian University of Athens (UoA)

TRAEGER-SYNODINOU IOANNA (Supervisor)

Professor of Genetics-Director of the Laboratory of Medical Genetics, National & Kapodistrian University of Athens (UoA)

Athens

May 2022

© [2022]

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

[ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΛΙΟΔΑΚΗ, ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ]

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του/της φοιτητή/τριας, ο/η καθένας/μία από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και την άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του Π.Μ.Σ. “ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ”, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρέπουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην “ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ”, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Ο/Η ΔΗΛΩΝ/ΟΥΣΑ

Υπογραφή:

Ονοματεπώνυμο: ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΛΙΟΔΑΚΗ

Αριθμός Μητρώου: 20200988

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT.....	8
ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ	10
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	12
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	13
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	14
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
2. ΣΚΟΠΟΣ	17
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	18
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	19
4.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΩΤΟΣ.....	19
4.2 Η ΑΚΟΗ	20
4.3 ΤΥΠΟΙ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ	21
4.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ	22
4.4.1 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ	22
4.4.2 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ	22
4.4.3 ΒΑΡΗΚΟΪΑ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ	23
4.4.4 ΝΕΥΡΟΑΙΣΘΗΤΗΡΙΑ ΒΑΡΗΚΟΪΑ	24
4.5 ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ	25
4.5.1 ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΩΣ ΕΠΙΚΡΑΤΗΤΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	25
4.5.2 ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΩΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	34
4.5.3 ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	36
4.5.4 ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ.....	39
4.6 ΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ	39
4.7 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ.....	42
4.7.1 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	42
4.7.2. ΑΛΛΗΛΟΥΧΗΣΗ ΚΑΤΑ SANGER (SANGER SEQUENCING).....	43
4.7.3 ΑΛΛΗΛΟΥΧΗΣΗ ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ (NGS).....	44
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	47
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	48

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η αίσθηση της ακοής διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ομιλίας και του λόγου, στην εκπαιδευτική διαδικασία, στην κοινωνικοποίηση και γενικότερα στην ομαλή ψυχοκινητική ανάπτυξη του ανθρώπου. Παρόλα αυτά, η βαρηκοΐα (ή απώλεια ακοής) αποτελεί την τέταρτη πιο συχνή αιτία αναπηρίας παγκοσμίως. Σήμερα περίπου το 20% του πληθυσμού ζει με βαρηκοΐα, ενώ παγκοσμίως 34 εκατομμύρια παιδιά βιώνουν κάποιον βαθμού απώλεια ακοής. Η αιτιολογία της βαρηκοΐας ποικίλει, όμως περίπου το 60% των περιπτώσεων συγγενούς βαρηκοΐας είναι γενετικής αιτιολογίας. Η διάγνωση και η διαχείριση της παιδιατρικής βαρηκοΐας έχουν αλλάξει δραστικά τα τελευταία 30 χρόνια. Η εξέλιξη της ιατρικής και η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών, όπως η αλληλούχηση νέας γενιάς, επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση της βαρηκοΐας με στόχο την παροχή κατάλληλης γενετικής συμβουλευτικής μέσω της οποίας θα εξασφαλιστεί η καλύτερη δυνατή ποιότητα ζωής για τον ασθενή και την οικογένειά του.

ΣΚΟΠΟΣ: Η κατανόηση της λειτουργίας της ακοής, η αναγνώριση των τύπων της βαρηκοΐας και η ανάλυση των αιτιολογικών παραγόντων που οδηγούν στην απώλεια ακοής, εστιάζοντας στις συνδρομικές και μη συνδρομικές μορφές της βαρηκοΐας που όμως εμφανίζουν μεγάλη συχνότητα στον γενικό πληθυσμό και προκαλούν σοβαρές επιπτώσεις. Ο προσδιορισμός των διαθέσιμων μεθόδων γενωμικής ανάλυσης και η σημασία της έγκαιρης και έγκυρης διάγνωσης στην έκβαση της υγείας των ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Πρόκειται για μια μελέτη βιβλιογραφικής ανασκόπησης (literature search/review) για την εκπόνηση της οποίας χρησιμοποιήθηκαν ως βασικές μηχανές αναζήτησης πληροφοριών οι: Google, Pubmed και GeneReviews. Λήφθηκαν πληροφορίες από επίσημες ιστοσελίδες, όπως: <https://www.omim.org/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> και για την αναζήτηση άρθρων μελετήθηκαν ηλεκτρονικά περιοδικά επιστημονικού περιεχομένου, όπως: Orphanet Journal of Rare Diseases, American Journal of Medical Genetics, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, Elsevier, Clinical Genetics, International Journal of Molecular Sciences.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η συγγενής βαρηκοΐα συναντάται σε 1-3 ανά 1000 γεννήσεις. Η βαρηκοΐα κατατάσσεται σε τρεις τύπους: (1) Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, (2) Βαρηκοΐα αγωγιμότητας και (3) Μικτού τύπου. Σήμερα γνωρίζουμε περισσότερα από 400 σύνδρομα που συνοδεύονται από βαρηκοΐα, όπως για παράδειγμα τα σύνδρομα CHARGE, Treacher Collins, Usher, Stickler, Pendred, και αποτελούν το 30% των περιπτώσεων βαρηκοΐας γενετικής αιτιολογίας. Επίσης, έχουν συσχετιστεί πάνω από 100 γονίδια με την εμφάνιση βαρηκοΐας που όμως δεν ανήκει στα πλαίσια κάποιου συνδρόμου, όπως η μη συνδρομική αυτοσωμική υπολειπόμενη βαρηκοΐα DFNB4 και DFNB1A, και αποτελούν το 70% των περιπτώσεων. Οι γενετικοί παράγοντες που ευθύνονται για την απώλεια της ακοής είναι ιδιαίτερα ετερογενείς, ωστόσο η εφαρμογή στοχευμένης έγκαιρης γενετικής διάγνωσης, μέσω ανάλυσης του DNA αξιοποιώντας μεθόδους όπως η αλληλούχηση γονιδίων κατά Sanger και η αλληλούχηση νέας γενιάς, είναι εφικτή στις περισσότερες περιπτώσεις και κρίνεται απαραίτητη καθώς προσφέρει προγνωστικές πληροφορίες, και λειτουργεί ως πυλώνας για τη παροχή ακριβούς και εξατομικευμένης γενετικής συμβουλευτικής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Παρά την μεγάλη συχνότητα που εμφανίζουν οι διαταραχές της ακοής στον πληθυσμό και τις προόδους που έχουν σημειώσει οι κλάδοι της ιατρικής και της βιολογίας αλλά και τα τεχνολογικά επιτεύγματα των τελευταίων χρόνων, υπάρχουν ακόμα άγνωστοι γενετικοί τύποι και αδιευκρίνιστοι παθογενετικοί μηχανισμοί. Αυτά σε συνδυασμό με την μεγάλη φαινοτυπική και γονοτυπική ετερογένεια που χαρακτηρίζουν τις περιπτώσεις γενετικής βαρηκοΐας τονίζουν την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες που θα εμπλουτίσουν τις γνώσεις της επιστημονικής κοινότητας και θα σταθούν αρωγός στην ανάπτυξη μεθόδων που θα έχουν ως στόχο την ολιστική και εξατομικευμένη διαχείριση των ασθενών και των οικογενειών τους.

Επιστημονική Περιοχή Εργασίας: Γενετική Διερεύνηση Βαρηκοΐας

Λέξεις-Κλειδιά: Κληρονομική βαρηκοΐα, Συνδρομική βαρηκοΐα, Μη συνδρομική βαρηκοΐα, Εφαρμογές γενετικής διαγνωστικής

ABSTRACT

GENETIC EVALUATION OF HEARING LOSS

BACKGROUND: The sense of hearing plays a very important role in speech development, in the educational process, in socialization and in the normal psychomotor development of a child. However, hearing loss constitutes the fourth most common cause of disability worldwide. To date, about 20% of the population lives with hearing loss, while 34 million children worldwide experience some degree of hearing loss. The etiology of hearing loss varies, yet about 60% of congenital hearing loss cases are due to genetic causes. The diagnosis and management of pediatric hearing loss have undergone dramatic changes over the past 30 years. The developments in the field of medicine and the breakthrough in new technologies, such as the Next generation sequencing allow the early diagnosis of hearing loss with the aim of providing appropriate genetic counseling that will assure the best possible quality of life for the patient and his family.

AIM: Understanding the function of hearing, identifying the types of hearing loss and analyzing the etiological factors that lead to hearing loss, focusing on the syndromic cases of hearing loss that occur most frequently in the general population and cause serious consequences. The identification of the available methods of genetic analysis and the importance of early and valid diagnosis in the outcome of patient's health.

METHODOLOGY: This is a literature search / review study for which Google, Pubmed and GeneReviews were used as the main information search engines. Information was obtained from official websites, such as: <https://www.omim.org/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> and for the search of articles were studied electronic journals of scientific content, such as: Orphanet Journal of Rare Diseases, American Journal of Medical Genetics, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, Elsevier, Clinical Genetics, International Journal of Molecular Sciences.

RESULTS: Clinically significant hearing loss occurs in 1-3 per 1000 births. Hearing loss is classified into three types: (1) Sensorineural hearing loss, (2) Conductive and (3) Mixed hearing loss. To this day we know of more than 400 syndromes that cause hearing problems, such as the CHARGE, Treacher Collins, Usher, Stickler and Pendred syndromes, which account for 30% of hearing-impaired genetic causes. On the other hand, more than 100 genes have been associated with the occurrence of hearing loss that do not correlate with a syndrome, such as the non-syndromic autosomal recessive hearing loss DFNB4 and DFNB1A and constitute 70% of the cases. The genetic factors responsible for hearing loss are highly heterogeneous, however the application of early genetic diagnostics, through DNA analysis using methods such as Sanger sequencing and New generation sequencing, is possible in most cases and is necessary as it provides prognostic information and acts as a pillar for providing accurate and personalized genetic counseling.

CONCLUSIONS: Despite the high frequency of hearing disorders in the population and the advances made in the fields of medicine and biology, as well as the technological progress of recent years, there are still unknown genetic sites and unclear pathogenetic mechanisms. All this, in combination with the great phenotypic and genotypic heterogeneity that characterize the cases of genetic hearing loss, emphasize the need for further studies that will enrich the knowledge of the scientific community and will assist in the development of methods aiming at the provision of holistic and individualized care to patients and their families.

Scientific Research Area: Genetic evaluation of hearing loss

Keywords: Hereditary hearing loss, Syndromic hearing loss, Non-syndromic hearing loss, Genetic testing

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ελληνικός όρος	Ξενόγλωσσος όρος
Αλλαγές πλαισίου ανάγνωσης	<i>Frameshift variations</i>
Αλληλούχηση κατά Sanger	<i>Sanger sequencing</i>
Αλληλούχηση νέας γενιάς	<i>Next Generation Sequencing</i>
Αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος	<i>Whole Genome Sequencing</i>
Αλληλούχηση όλων των εξονίων	<i>Whole Exome Sequencing</i>
Απλοανεπάρκεια	<i>Haploinsufficiency</i>
Αρκετά σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα	<i>Moderately severe hearing loss</i>
Βαρηκοΐα Αγωγιμότητας	<i>Conductive Hearing Loss</i>
Βαρηκοΐα Μικτού Τύπου	<i>Mixed Hearing Loss</i>
Βιβλιογραφική ανασκόπηση	<i>Literature search/review</i>
Γονίδια ομοιοακολουθίας	<i>Homeobox genes</i>
Διευρυμένο αιθουσαίο υδραγωγείο	<i>Enlarged Vestibular Aqueduct</i>
Στοχευμένος έλεγχος γονιδίων	<i>Gene-targeted testing</i>
Ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αποδιατακτικού παράγοντα	<i>Denaturing Gradient Gel Electrophoresis</i>
Κώφωση	<i>Profound hearing loss</i>
Μη λειτουργικά αλληλόμορφα	<i>Functional null allele</i>
Μικρού βαθμού βαρηκοΐα	<i>Moderate hearing loss</i>

Μη νοηματικές παθολογικές παραλλαγές	<i>Nonsense mutations</i>
Μη συνδρομική βαρηκοΐα	<i>Non syndromic hearing loss</i>
Ήπιου βαθμού βαρηκοΐα	<i>Mild hearing loss</i>
Μονόκλωνος πολυμορφισμός διαμόρφωσης	<i>Single-stranded conformation polymorphism</i>
Νεογνικός ακουολογικός έλεγχος	<i>Newborn hearing screening</i>
Νευροαισθητήρια Βαρηκοΐα	<i>Sensorineural Hearing Loss</i>
Ομάδες γονιδίων	<i>Gene panel</i>
Παραλλαγές ματίσματος	<i>Splice-site mutations</i>
Παραλλαγή με αυξημένη λειτουργικότητα	<i>Gain-of-function mutation</i>
Παρανοηματικές παραλλαγές	<i>Missense mutations</i>
Γενετικός ανιχνευτικός έλεγχος	<i>Genetic screening</i>
Σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα	<i>Severe hearing loss</i>
Στοχευμένες ομάδες γονιδίων	<i>Targeted gene panel</i>
Συνδρομική βαρηκοΐα	<i>Syndromic hearing loss</i>
Συντελεστής επιρροής	<i>Impact</i>
Αλληλο-ειδικά ολιγονουκλεοτίδια	<i>Allele Specific Oligonucleotide</i>
Υψηλής Απόδοσης Απόδιατακτική Υγρή Χρωματογραφία	<i>Denaturing High-Performance Liquid Chromatography</i>
Χασματοσύνδεσμος	<i>Gap junction</i>
Χρωμοσωμική ανάλυση με μικροσυστοιχίες	<i>Chromosomal microarray</i>

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Πλήρης ονομασία	Συντομογραφία
Allele Specific Oligonucleotide	ASO
American College of Medical Genetics and Genomics	ACMG
Branchio-Oto-Renal Syndrome	BOR Syndrome
CDH-7 πρωτεΐνη	Chromodomain-helicase-DNA-binding-protein 7
Chromosomal microarray	CMA
Conductive Hearing Loss	CHL
Crouzon with Acanthosis Nigrans	CAN
Decibel Hearing Level	dB HL
Denaturing Gradient Gel Electrophoresis	DGGE
Denaturing High-Performance Liquid Chromatography	DHPLC
Enlarged Vestibular Aqueduct	EVA
Hertz	Hz
National Institutes of Health	NIH
Next Generation Sequencing	NGS

Non-Syndromic Hearing Loss	NSHL
Oto-palato-digital Syndrome	OPD Syndrome
Sensorineural Hearing Loss	SNHL
Single-stranded conformation polymorphism	SSCP
Syndromic Hearing Loss	SHL
Universal Newborn Hearing Screening Program	UNHS
Whole Genome Sequencing	WGS
Whole Exome Sequencing	WES
Κυτταρομεγαλοϊός	CMV
Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα	ΜΣΑΦ
Μιτοχονδριακό DNA	mtDNA

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ (σελ.10-12)

Πίνακας ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ..... (σελ.12-13)

Πίνακας 4.1 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ CHD7(σελ.28)

Πίνακας 4.2 ΓΟΝΙΔΙΑ USHER.....(σελ.35)

Σχήμα 4.3 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΚΟΗΣ.....(σελ.44)

Πίνακας 4.4 ΣΥΓΚΡΙΣΗ TPG,WES,WGS.....(σελ.46)

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 4.1 ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΩΤΟΣ.....	(σελ.19)
Εικόνα 4.2 Ο ΚΟΧΛΙΑΣ	(σελ.20)
Εικόνα 4.3 ΤΟ ΟΡΓΑΝΟ ΤΟΥ CORTI	(σελ.20)
Εικόνα 4.4 ΑΚΟΥΟΓΡΑΜΜΑ	(σελ.20)
Εικόνα 4.5 ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΜΒΟΛΟ ΤΗΣ ΚΩΦΩΣΗΣ	(σελ.21)
Εικόνα 4.6 ΤΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΘΕ ΜΟΡΦΗΣ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ.....	(σελ.26)
Εικόνα 4.7 ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΝΟΣ ΧΑΣΜΑΤΟΣΥΝΔΕΣΜΟΥ	(σελ.42)

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όλες οι πληροφορίες που λαμβάνονται από το περιβάλλον μπορούν να γίνουν αντιληπτές από τον ανθρώπινο νου μόνο μέσω των αισθήσεων, το αποτέλεσμα δηλαδή της ερμηνείας των ερεθισμάτων που φτάνουν στον εγκέφαλο. Τα αισθητήρια συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού είναι εκείνα της όρασης, της ακοής, της όσφρησης, της γεύσης και της αφής. Ωστόσο, η ακοή είναι μία από τις πιο σημαντικές αισθήσεις αφού μέσω αυτής το άτομο διασφαλίζει την ουσιώδη επικοινωνία με το περιβάλλον του. Ακόμη, η αίσθηση της ακοής συμβάλει στην αντίληψη της θέσης και του χώρου, συμπληρώνει την όραση και διαδραματίζει το σημαντικότερο ρόλο στην ανάπτυξη της ομιλίας και του λόγου, στην εκπαιδευτική διαδικασία, στην κοινωνικοποίηση και γενικότερα στην ομαλή ψυχοκινητική ανάπτυξη ενός παιδιού. Παρόλα αυτά, η βαρηκοΐα (ή απώλεια ακοής) αποτελεί την τέταρτη πιο συχνή αιτία αναπηρίας παγκοσμίως. Σήμερα περίπου το 20% του πληθυσμού ζει με βαρηκοΐα - παγκοσμίως 34 εκατομμύρια παιδιά βιώνουν κάποιου βαθμού απώλεια ακοής. Ο όρος βαρηκοΐα αναφέρεται στην ελάττωση της ακουστικής ικανότητας, η οποία μπορεί να είναι ποικίλου βαθμού. Πιο συγκεκριμένα, ο βαθμός της βαρηκοΐας εκφράζεται με τον αριθμό των dB HL (decibel Hearing Level) με τον οποίο πρέπει να ενισχυθεί ένας ήχος ώστε να γίνει αντιληπτός από το άτομο, για παράδειγμα βαρηκοΐα της τάξης των 30db σημαίνει ότι ένας ήχος απαιτείται κατά 30db εντονότερος για να γίνει ακουστός. Η βαρηκοΐα μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη, μπορεί να παρουσιάζεται ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα και κατηγοριοποιείται με βάση τον τρόπο που παρατηρείται η βλάβη, σε βαρηκοΐα αγωγιμότητας, νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και βαρηκοΐα μικτού τύπου. Όσον αφορά την σοβαρότητα της βαρηκοΐας κατατάσσεται σε: ήπιου (mild hearing loss), μεσαίου (moderate hearing loss), αρκετά σοβαρού (moderately severe hearing loss), σοβαρού (severe hearing loss) βαθμού έως την κώφωση (profound hearing loss). Σχετικά με το χρόνο εμφάνισης της νόσου, μπορούμε να παρατηρήσουμε απώλεια ακοής από τη γέννηση, πριν και μετά την κατάκτηση της λεκτικής επικοινωνίας (προομιλητική και μεταομιλητική βαρηκοΐα αντίστοιχα) αλλά και σχετιζόμενη με την ηλικία απώλεια της ακοής ή πρεσβυακοΐα. Σχετικά με την εξέλιξη της νόσου, η απώλεια της ακοής μπορεί να είναι προοδευτική, μη προοδευτική, ή κυμαινόμενη. Η αιτιολογία της βαρηκοΐας ποικίλει, οι κυριότερες αιτίες που προκαλούν συγγενή ή πρώιμη εμφάνιση απώλειας ακοής είναι γενετικές ή αφορούν λοιμώξεις του μέσου ωτός, τραύματα, όγκους, απόφραξη, ωτοτοξικά φάρμακα και απώλεια ακοής σχετιζόμενη με την ηλικία. Γνωρίζουμε επίσης, ότι το 60% των περιπτώσεων συγγενούς βαρηκοΐας είναι γενετικής αιτιολογίας, ενώ το 95% των νεογνών που παρουσιάζουν απώλεια ακοής γενετικής αιτιολογίας έχουν γονείς με φυσιολογική ακοή.

Σε αυτή τη μελέτη θα διερευνηθούν οι γενετικές αιτίες που οδηγούν κυρίως σε συνδρομικής μορφής βαρηκοΐα (Syndromic Hearing Loss - SHL) και θα αναλυθεί η κυριότερη μορφή μη συνδρομικής μορφής βαρηκοΐα (Non Syndromic Hearing Loss -NSHL). Σήμερα γνωρίζουμε περισσότερα από 400 σύνδρομα

που προκαλούν προβλήματα ακοής και αποτελούν το 30% των περιπτώσεων βαρηκοΐας γενετικής αιτιολογίας. Από την άλλη, πάνω από 100 γονίδια έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση βαρηκοΐας που όμως δεν ανήκει στα πλαίσια κάποιου ευρύτερου κλινικού συνδρόμου και αποτελεί το 70% των περιπτώσεων. Η διάγνωση και η διαχείριση της παιδικής βαρηκοΐας έχει αλλάξει δραστικά τα τελευταία 30 χρόνια. Ήδη από το 1993 τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (National Institutes of Health – NIH) έχουν προτείνει την ένταξη νεογνικού ανιχνευτικού ελέγχου ακοής μέσα στους τρεις πρώτους μήνες ζωής. Με αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται η έγκαιρη διάγνωση, παρέμβαση και παρακολούθηση βρεφών και παιδιών με βαρηκοΐα. Η συμβατική μέθοδος προσδιορισμού ενός πιθανού γονιδίου βαρηκοΐας είναι η αλληλούχηση κατά Sanger (Sanger sequencing), ωστόσο η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών όπως η αλληλούχηση νέας γενιάς (Next Generation Sequencing -NGS) επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση πολλαπλών αλληλουχιών πολύ μεγαλύτερης κλίμακας μειώνοντας τον χρόνο και το κόστος της διαδικασίας. Με αυτή τη προσέγγιση είναι δυνατή η αλληλούχηση όλων ή επιλεγμένων γονιδίων που σχετίζονται με την βαρηκοΐα, δηλαδή ομάδων γονιδίων (gene panel). Εναλλακτικά, μπορεί να επιλεγθεί η αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος (Whole Genome Sequencing – WGS) ή μόνο των κωδικών περιοχών, δηλαδή των εξονίων (Whole Exome Sequencing - WES). Στη συνέχεια, είναι ύψιστης σημασίας να ακολουθηθεί σωστή ερμηνεία των παραλλαγών που εντοπίστηκαν, χρησιμοποιώντας γνωστές βάσεις δεδομένων και την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η οποία θα αξιολογήσει το αντίκτυπο της προσδιοριζόμενης παραλλαγής, θα καθοδηγήσει την γενετική συμβουλευτική και θα καθορίσει το πλάνο αντιμετώπισης από την διεπιστημονική ομάδα αλλά και από την ίδια την οικογένεια. (Hall, 2016) (C. Schmucker, et al., 2019) (WHO, 2022) (Lieu, et al., 20) (Božanic Urbancic, et al., 2020)

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας ελληνικής και ξενόγλωσσας (κυρίως αγγλικής) βιβλιογραφίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρονικών ιστοσελίδων και των δημοσιευμένων άρθρων, η οποία πραγματεύεται την γενετική της βαρηκοΐας μελετώντας:

- Την φυσιολογία της ακοής για την κατανόηση της λειτουργίας αυτής της αίσθησης.
- Τους διάφορους τύπους βαρηκοΐας.
- Τους αιτιολογικούς παράγοντες εστιάζοντας στις συνδρομικές μορφές της βαρηκοΐας. Ακόμη, κριτήριο επιλογής των συνδρόμων που αναλύθηκαν ήταν η συχνότητα εμφάνισης στον γενικό πληθυσμό αλλά και η σοβαρότητα των επιπτώσεων που προκαλούν.
- Τις διαθέσιμες μεθόδους γενετικού ελέγχου, αναλύοντας τις δυνατότητες και τους περιορισμούς της κάθε μιας.
- Την σημασία της έγκαιρης και έγκυρης διάγνωσης και αντιμετώπισης στην έκβαση της υγείας των ασθενών.

Ολοκληρώνοντας την μελέτη ανασκόπησης θα γίνει προσπάθεια αξιολόγησης της σύγχρονης βιβλιογραφίας και κυρίως των μεθόδων γενετικής διαγνωστικής της βαρηκοΐας, προκειμένου να επισημανθούν τα ερωτήματα που πιθανά υφίστανται με τη γενετική φύση της βαρηκοΐας, τις δυνατότητες έγκαιρης διάγνωσης και πρόληψης αλλά και την αναγκαιότητα εύρεσης αποτελεσματικών μεθόδων αντιμετώπισης.

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για μια μελέτη βιβλιογραφικής ανασκόπησης (literature search/review).

Για την εκπόνησή της, χρησιμοποιήθηκαν,

ως μηχανές αναζήτησης πληροφοριών οι: Google, Google Scholar, Pubmed, Science Direct και GeneReviews

για την αναζήτηση επιστημονικών πληροφοριών σχετικά με τις συνδρομικές και μη συνδρομικές μορφές βαρηκοΐας οι ιστοσελίδες: <https://www.omim.org/>, <https://rarediseases.org/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

και για την εύρεση άρθρων σχετικού επιστημονικού ενδιαφέροντος, τα περιοδικά: Orphanet Journal of Rare Diseases, Plos One, Wiley, Medicina, American Journal of Medical Genetics, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, Otol Neurotol, Biochim Biophys Acta, Elsevier, Clinical Genetics, International Journal of Molecular Sciences, Journal of PeerScientist, Journal of the Royal Society of Medicine και Journal of Ayub Medical College.

Ως λέξεις κλειδιά (keywords) στην απλή ή σύνθετη αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε για τη συλλογή των άρθρων και πληροφοριών με σκοπό την υποστήριξη του θέματος, χρησιμοποιήθηκαν: “hearing loss”, “genetic hearing loss”, “congenital hearing loss”, “sensorineural hearing loss”, “conductive hearing loss”, “hearing loss in children”, “syndromic hearing loss”, “genomic diagnosis”, “genetic testing” καθώς και συνδυασμός and/or των όρων.

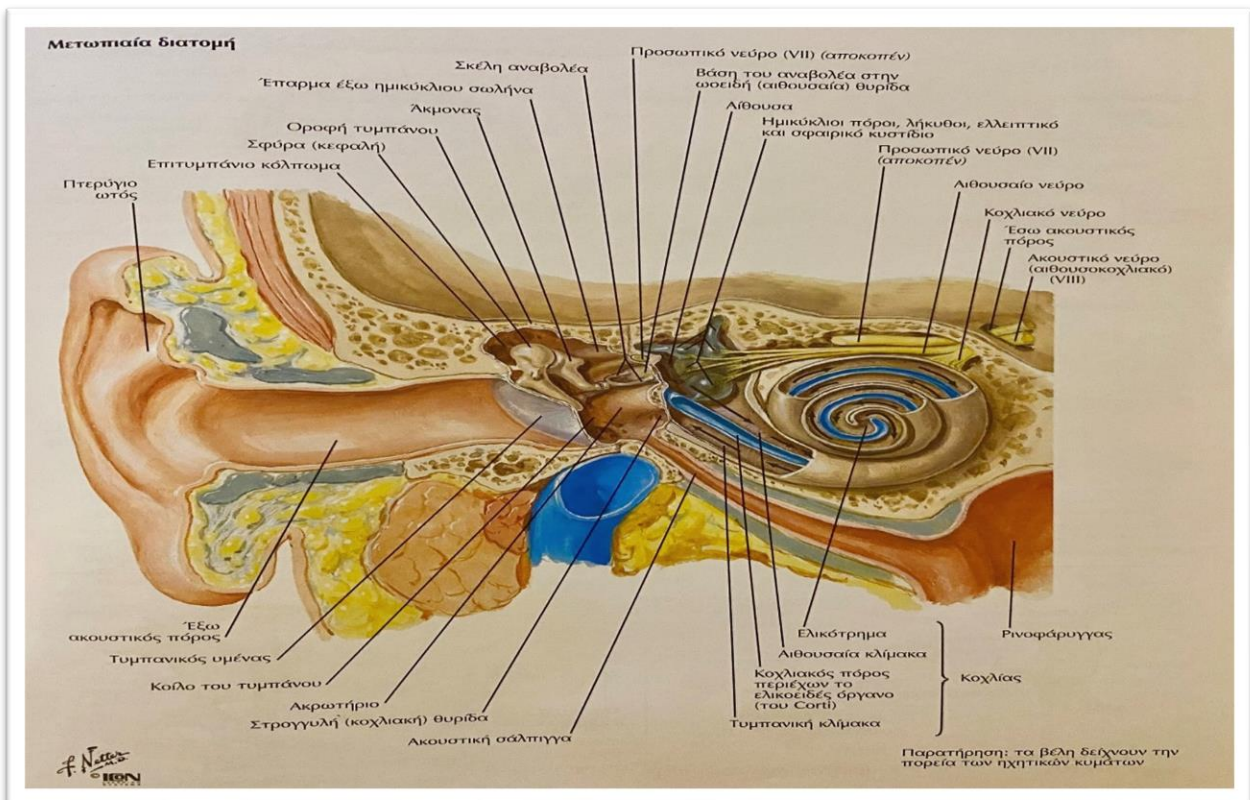
Η λογική/μέθοδος που εφαρμόστηκε για την επιλογή των άρθρων, που αξιοποιήθηκαν στη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας, έλαβε υπόψη το «συντελεστή επιρροής» (“impact”) του περιοδικού και το έτος δημοσίευσης του άρθρου – προτιμήθηκαν άρθρα από πιο πρόσφατη βιβλιογραφία. Η αξιολόγηση του περιεχομένου τους βασίστηκε στην αρτιότητα της ανάλυσης του θέματος καθώς και στη βιβλιογραφική τους κάλυψη όσο αφορά την επιστημονική τους εγκυρότητα.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΩΤΟΣ

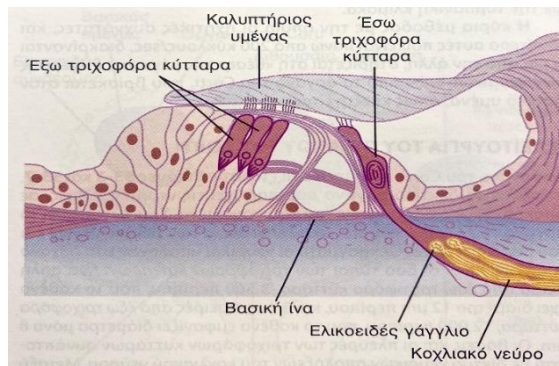
Το αυτί είναι το όργανο της ακοής αλλά και της ισορροπίας, και αποτελείται από τρία τμήματα:

- Το εξωτερικό τμήμα (έξω ους), που απαρτίζεται από το πτερύγιο, τον έξω ακουστικό πόρο και τον τυμπανικό υμένα.
- Το μέσο τμήμα (μέσο ους), που εδράζεται στο κροταφικό οστό και έχει ως κύρια λειτουργία τη μεταβίβαση των δονήσεων του τυμπανικού υμένα προς το εσωτερικό τμήμα του αυτιού. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω του συστήματος των ακουστικών οσταρίων (τη σφύρα, τον άκμονα και τον αναβολέα).
- Το εσωτερικό τμήμα (έσω ους), που αποτελείται από τον οστέινο λαβύρινθο ο οποίος με τη σειρά του συναποτελείται από την αίθουσα, τρεις ημικύκλιους σωλήνες και τον κοχλία. Στο εσωτερικό τμήμα του αυτιού μετατρέπονται τα μηχανικά σήματα που έρχονται από το μέσο ους, σε ηλεκτρικά ώστε να μεταφερθεί η πληροφορία στον εγκέφαλο. Ακόμη, εδώ υπάρχουν υποδοχείς που ανιχνεύουν τη κίνηση αλλά και τη θέση του σώματος. (Drake, et al., 2006)

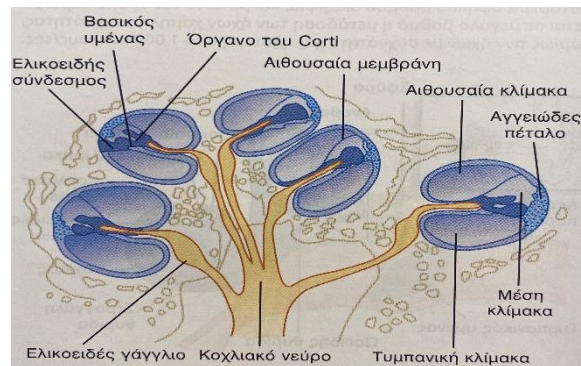


Εικόνα 4.1 Σχηματική απεικόνιση ωτός (Netter, 2003)

Το εξωτερικό τμήμα του αυτιού δέχεται τα ηχητικά κύματα και στη συνέχεια ο ήχος μέσω του τυμπανικού υμένα και του συστήματος των ακουστικών οσταρίων μεταδίδεται από το μέσο ους στον κοχλία. Ο κοχλίας είναι ένα σύστημα τριών διαφορετικών σωλήνων που βρίσκονται περιστρεμμένοι μεταξύ τους. Εκεί εντοπίζεται και το όργανο του Corti, στο οποίο συναντώνται τα τριχοφόρα κύτταρα που είναι ευαίσθητα σε ηλεκτρομηχανικές μεταβολές. Τα τριχοφόρα κύτταρα αποτελούν τα τελικά δεκτικά όργανα που παράγουν νευρικές ώσεις, αποκρινόμενα στις ηχητικές δονήσεις. Οι νευρικές αυτές ώσεις μεταφέρονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω του ελικοειδούς γαγγλίου του Corti και του κοχλιακού νεύρου. (Hall, 2016)



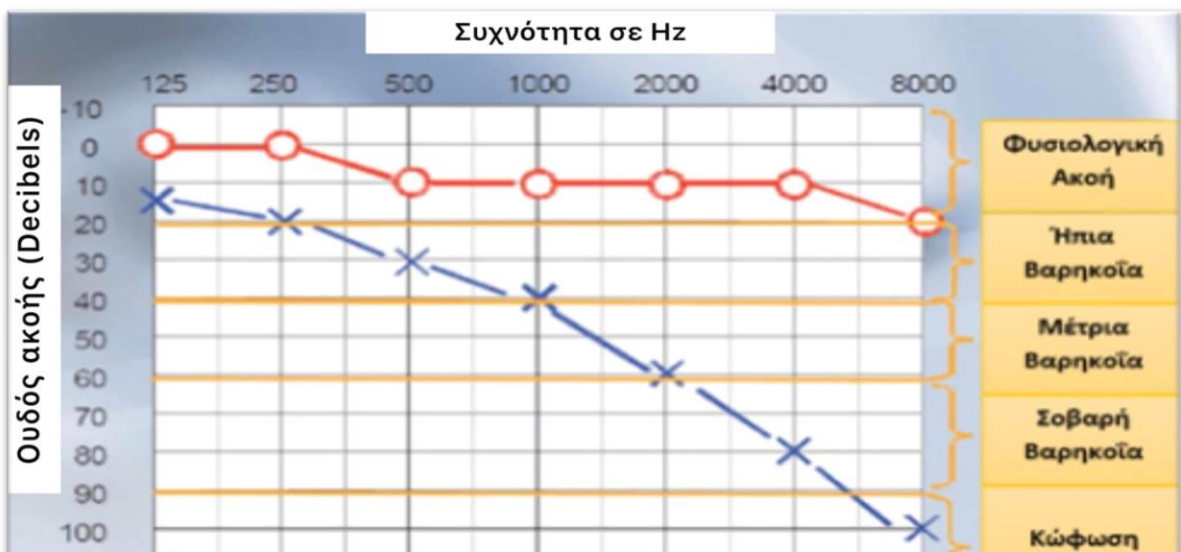
Εικόνα 4.2. Ο κοχλίας (Hall, 2016)



Εικόνα 4.3. Το όργανο του Corti (Hall, 2016)

4.2 Η ΑΚΟΗ

Ένας άνθρωπος μπορεί να ακούσει σε συχνότητες από 20 έως 20.000 Hz (Hertz) και σε ένταση από 0 έως 120 dB HL. Ως 0 dB ορίζεται ο πιο χαμηλός ήχος που μπορεί να ακούσει κάποιος που δεν εμφανίζει



Εικόνα 4.4. Ακουόγραμμα: Μια εξειδικευμένη μέθοδος αξιολόγησης της ακουστικής ικανότητας. (Fulman, 2021)

προβλήματα ακοής. Ενώ ένας ήχος έντασης μεγαλύτερης από 90 dB γίνεται αντιληπτός ως δυσάρεστα δυνατός και ένας ήχος έντασης πάνω από 115 dB μπορεί να προκαλέσει πόνο. Ένα ευρύ φάσμα αιτιολογικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ακοής.

Η απώλεια ακοής μπορεί να είναι μερική (Βαρηκοΐα) ή ολική (Κώφωση). Η βαρηκοΐα, η μείωση δηλαδή της ακουστικής ικανότητας είναι μια ετερογενής διαταραχή που οφείλεται σε περιβαλλοντικά αλλά και γενετικά αίτια. Η εμφάνιση βαρηκοΐας στα πρώτα χρόνια ζωής μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση στην ομιλία, στο λόγο αλλά και στη νοητική ανάπτυξη. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως κλινικά σημαντική βαρηκοΐα συναντάται σε 1-3 ανά 1000 γεννήσεις, ωστόσο σχεδόν κάθε παιδί έως 11 ετών θα εμφανίσει προσωρινή βαρηκοΐα σχετιζόμενη με λοιμώξεις του μέσου ωτός. Η έγκαιρη αναγνώριση των αιτιών της βαρηκοΐας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις γενετικής αιτιολογίας είναι βαρύνουσας σημασίας ώστε να παρασχεθεί γενετική συμβουλευτική και να αναπτυχθεί το κατάλληλο, εξατομικευμένο πλάνο αποκατάστασης για τον ασθενή. (Anon., 2021) (Meena & Ayub, 2017) (Richard JH Smith, 2021)

Ποσοτικά η σοβαρότητα της απώλειας ακοής ταξινομείται με βάση τον ουδό του τονικού ακουσγράμματος ως εξής:

- Μικρού βαθμού βαρηκοΐα: 26-40 dB
- Μετρίου βαθμού βαρηκοΐα: 41-55 dB
- Αρκετά σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα: 56-70 dB
- Σοβαρού βαθμού βαρηκοΐα: 71-90 dB
- Κώφωση: 90+ dB (Lieu, et al., 20)



Εικόνα 4.5. Διεθνές σύμβολο της κώφωσης (Anon., 2021)

4.3 ΤΥΠΟΙ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ

Διακρίνουμε τρεις τύπους βαρηκοΐας:

1. Βαρηκοΐα Αγωγιμότητας (Conductive Hearing Loss - CHL)

Προκαλείται από οποιοδήποτε κώλυμα στο έξω ή μέσο ους που εμποδίζει τη μετάδοση του ήχου στο εσωτερικό τμήμα του ωτός. Στα παιδιά η βαρηκοΐα αγωγιμότητας είναι συνήθως προσωρινή (όπως για παράδειγμα στις περιπτώσεις πυώδους μέσης ωτίτιδας), όμως μπορεί να είναι και μόνιμη (π.χ. ατρησία έξω ακουστικού πόρου).

2. Νευροαισθητήρια Βαρηκοΐα (Sensorineural Hearing Loss - SNHL)

Σε αυτή τη περίπτωση η απώλεια ακοής οφείλεται σε βλάβες στο έσω ους, κυρίως καταστροφή των αισθητήριων κυττάρων του κοχλίου, του ακουστικού νεύρου αλλά και των δομών του εγκεφάλου. Η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα είναι συνήθως μόνιμη και μπορεί να είναι ήπια, μέτρια, σοβαρή ή βαριά.

3. Βαρηκοΐα Μικτού Τύπου (Mixed Hearing Loss).

Είναι ένας συνδυασμός αγωγίμης και νευροαισθητήριας βαρηκοΐας. (Richard JH Smith, 2021)

4.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΒΑΡΗΚΟΪΑΣ

4.4.1 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ

Αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα γενετικής αιτιολογίας παρατηρείται περίπου ανά 1 στις 2000 γεννήσεις. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι μη συνδρομική, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό εμφανίζεται ως επιμέρους χαρακτηριστικό διαφόρων συνδρόμων. Περίπου το 80% των περιστατικών κληρονομικής βαρηκοΐας κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, το 15% με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα ενώ έχουν καταγραφεί και περιστατικά φυλοσύνδετης αλλά και μιτοχονδριακής κληρονομικότητας.

4.4.2 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ

Καταστάσεις όπως ο πρόωρος τοκετός, το χαμηλό βάρος γέννησης, η υπερχολερυθριναιμία, η σήψη, η νεογνική βακτηριακή μηνιγγίτιδα, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η παρατεταμένη χορήγηση οξυγόνου και έκθεση σε δυνατούς θορύβους μπορούν να προκαλέσουν απώλεια της ακοής. Επιπρόσθετα, σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα αποτελούν τα ωτοτοξικά φάρμακα όπως οι αμινογλυκοσίδες (πχ γενταμικίνη, νεομικίνη) και άλλα ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά όπως είναι τα μακρολίδια, η βανκομυκίνη και η τετρακυκλίνη. Ακόμη αναστρέψιμη βαρηκοΐα μπορούν να προκαλέσουν τα σαλικυλικά, όπως η ασπιρίνη, άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και ανθελονοσιακά φάρμακα, όπως η κινίνη και η χλωροκίνη. Ιδιαίτερα ωτοτοξική δράση παρουσιάζουν αρκετοί αντινεοπλασματικοί παράγοντες καθώς και η έκθεση σε βαρέα μέταλλα όπως είναι το κάδμιο, ο υδράργυρος και το αρσενικό. Τέλος, ένας καλοήθης

όγκος του εγκεφάλου, το αιθουσαίο σβάννωμα ή ακουστικό νευρίνωμα προκαλεί σοβαρή βαρηκοΐα, ο οποίος όμως είναι σπάνιος στη παιδική ηλικία εκτός τις περιπτώσεις νευροϊνωμάτωσης τύπου II.

(Richard JH Smith, 2021) (Lieu, et al., 20)

4.4.3 ΒΑΡΗΚΟΪΑ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ

ΕΞΩ ΟΥΣ

Απόφραξη

Βύσματα κυψελίδας αποτελούν τη πιο συχνή αιτία απόφραξης του έξω ακουστικού πόρου. Ακόμη, απόφραξη μπορεί να προκαλέσει η παρουσία ήπιων οστικών αλλοιώσεων (εξόστωση) κατά μήκος του έξω ακουστικού πόρου που συχνά παρατηρείται έπειτα από χρόνια έκθεση σε κρύο νερό ή αέρα. Οι αλλοιώσεις αυτές είναι συχνά πολλαπλές και παρουσιάζονται αμφοτερόπλευρα. Τα οστεώματα επίσης, τα οποία είναι καλοήγη οστικά νεοπλασμάτα, συχνότερα μονήρη και εμφανίζονται πιο συχνά σε ενήλικες, μπορεί να εμποδίσουν το κανάλι του έξω ωτός.

Λοίμωξη

Εξωτερική ωτίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη του εξωτερικού ακουστικού πόρου λόγω φλεγμονής, οιδήματος ή συσσώρευσης εκκρίσεων.

Τραύμα

Διεισδυτικά τραύματα στο έξω ους μπορούν να προκαλέσουν από ήπια έως σοβαρή απώλεια ακοής

Συγγενείς ανωμαλίες

Συγγενείς ανωμαλίες στο έξω ους μπορεί να προκύψουν μεμονωμένα ή να αποτελούν σημεία ενός ευρύτερου κλινικού συνδρόμου. Πιο συγκεκριμένα καταστάσεις όπως μικρωτία, απουσία ή δυσμορφία του περυγίου του ωτός, αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη ατρησία του έξω ακουστικού πόρου όπως και σημαντική στένωσή του μπορεί να οδηγήσουν σε ήπιας έως σοβαρής μορφής βαρηκοΐα.

ΜΕΣΩ ΟΥΣ

Λοίμωξη

Η οξεία μέση ωτίτιδα είναι η συχνότερη διαταραχή στη παιδική ηλικία που σχετίζεται με την εμφάνιση βαρηκοΐας αγωγιμότητας.

Τραύμα-Διάτρηση τυμπανικής μεμβράνης

Η πιο συχνή αιτία διάτρησης του τυμπανικού υμένα οφείλεται στη χρήση ξένου σώματος, συγκεκριμένα χρήση βαμβακοφορέα. Ακόμη, αυτή η κατάσταση μπορεί να προκληθεί από βαρότραυμα αλλά και από λοιμώξεις του έξω ή και μέσου ωτός.

Όγκοι

Κακοήθη νεοπλάσματα, όπως το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και η ιστιοκυττάρωση Langerhans μπορεί να οδηγήσουν σε αγωγήμη βαρηκοΐα, ωστόσο αυτές οι καταστάσεις είναι λιγότερο συχνές σε σχέση με άλλες μη κακοήθεις καταστάσεις όπως παρουσία χολοστεατώματος και ωτοσκλήρυνση.

Συγγενείς ανωμαλίες

Συγγενείς ανωμαλίες των ακουστικών οσταρίων συχνά αποτελούν μέρος διαφόρων συνδρόμων όπως είναι τα σύνδρομα Treacher Collins, Bor, Stickler, DiGeorge και η ατελής οστεογένεση.

4.4.4 ΝΕΥΡΟΑΙΣΘΗΤΗΡΙΑ ΒΑΡΗΚΟΪΑ

Η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα μπορεί να είναι είτε συγγενής – κληρονομική ή μη – όπου η οποιοδήποτε βαθμού απώλεια ακοής παρατηρείται κατά τη γέννηση ή και λίγο αργότερα, είτε επίκτητη που μπορεί να οφείλεται σε προωρότητα, λοιμώξεις, υπερχολερυθριναιμία, ωτοτοξίνες, θορύβους και όγκους.

Συγγενείς λοιμώξεις

Κυριότερη αιτία νευροαισθητήριου βαρηκοΐας αποτελεί η συγγενής λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Ακόμη, η τοξοπλάσμωση και οι λοιμώξεις από ερυθρά, σύφιλη ή τον ιό Zika σχετίζονται με την απώλεια ακοής.

Δυσπλασίες

Συγγενείς δυσπλασίες του έσω ωτός όπως ήπιες παραλλαγές στην ανατομία του μπορεί να προκαλέσουν ποικίλου βαθμού απώλεια ακοής. Επιπλέον μπορεί να παρατηρηθεί και παθολογική επικοινωνία του μέσου και έσω ωτός, που ονομάζεται περιλεμφικό συρίγγιο και μπορεί να είναι γενετικής αιτιολογίας.

4.5 ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ

Μέχρι σήμερα γνωρίζουμε πάνω από 400 γενετικά σύνδρομα, τα οποία μπορεί να κληρονομούνται με επικρατή ή υπολειπόμενο αυτοσωμικό ή φυλοσύνδετο τρόπο αλλά και μέσω του μιτοχονδριακού DNA (mtDNA) και έχουν ως χαρακτηριστικό κάποιου βαθμού απώλεια ακοής. Στο παρόν θα αναλυθούν τα σύνδρομα με τη μεγαλύτερη επίπτωση στον γενικό πληθυσμό και τις πιο σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία των παιδιών, οι οποίες με έγκαιρη διάγνωση μπορούν να προληφθούν και με κατάλληλη αντιμετώπιση να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και των οικογενειών τους.

4.5.1 ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΩΣ ΕΠΙΚΡΑΤΗΤΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Σύνδρομο Stickler

Το *σύνδρομο Stickler* αποτελεί μια πολυσυστηματική διαταραχή που προσβάλλει τον συνδετικό ιστό και εμφανίζει συχνότητα 1 στις 7.500 με 9.000 γεννήσεις. Οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν από πολύ μικρή ηλικία προβλήματα όρασης, ακοής και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες όπως λυκόστομα, μικρογναθία, υπερτελορισμό και επίκανθο. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν σκελετικές ανωμαλίες που επηρεάζουν τις αρθρώσεις, οι οποίες είναι ιδιαίτερα χαλαρές στην παιδική ηλικία. Αναφορικά με τη διαταραχή της ακοής, έχει παρατηρηθεί βαρηκοΐα αγωγιμότητας, νευροαισθητήρια βαρηκοΐα αλλά και μικτού τύπου. Η εκδήλωση βαρηκοΐας αγωγιμότητας στα άτομα με νόσο Stickler τυπικά είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας της ευσταχιανής σάλπιγγας, ωστόσο άλλα ευρήματα όπως υπερκινητικότητα της τυμπανικής μεμβράνης και το χειλεοσχιστία έχουν συσχετιστεί με βαρηκοΐα αγωγιμότητας λόγω μέσης ωτίτιδας. Ο μηχανισμός παθογένεσης της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας δεν είναι πλήρως κατανοητός, όμως έχει παρατηρηθεί πως η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία. Η νόσος αυτή κληρονομείται κυρίως με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και οφείλεται σε παθολογικές παραλλαγές στα γονίδια *COL2A1* (OMIM 120140), που κωδικοποιεί για το κολλαγόνο τύπου II, *COL11A2* (OMIM 120290) και *COL11A1* (OMIM 120280) που κωδικοποιούν για συστατικά πρωτεϊνών του κολλαγόνου τύπου XI. Ακόμη, είναι πιθανό η νόσος να κληρονομηθεί με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο στις περιπτώσεις που τα υπεύθυνα γονίδια είναι τα *COL9A1* (OMIM 120210)

και COL9A2(OMIM 120260) που κωδικοποιούν για το κολλαγόνο τύπου IX. Ενώ, παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο COL11A2 μπορεί να οδηγήσουν σε μη συνδρομική βαρηκοΐα DFNA13 (OMIM 601868) και DFNB53 (OMIM 609706). Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρούνται παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο COL2A1 οι οποίες προκαλούν το σύνδρομο Stickler τύπου 1 (OMIM 108300). Η παρουσία του γονιδίου αυτού σε πολυάριθμες δομές του έσω ωτός ίσως να εξηγεί γιατί παθολογικές παραλλαγές σε αυτό το γονίδιο προκαλούν βαρηκοΐα. Περίπου το 60% των ασθενών θα εμφανίσει βαρηκοΐα με καλή όμως πρόγνωση, η οποία είναι κυρίως νευροαισθητήριο τύπου. Όπως και στους υπόλοιπους αυτοσωμικούς επικρατείς τύπους του συνδρόμου και εδώ μπορεί να παρατηρηθεί βαρηκοΐα αγωγιμότητας ή μικτού τύπου, κυρίως σε παιδιά που έχουν σχιστία υπερώας. Οι ασθενείς με σύνδρομο Stickler τύπου 2 (OMIM 604841), όπου οι παθολογικές παραλλαγές εντοπίζονται στο γονίδιο COL11A1, εμφανίζουν μέτριας μορφής νευροαισθητήρια κυρίως βαρηκοΐα η οποία είναι εμφανής ήδη από νεαρή ηλικία. Θεωρείται ότι παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο αυτό μπορεί να επηρεάσουν την ακοή λόγω της επίπτωσης που έχουν στη διαμόρφωση και λειτουργία της τυμπανικής μεμβράνης. Στο σύνδρομο Stickler τύπου 3 (OMIM 184840), για το οποίο οφείλονται παθολογικές παραλλαγές που συμβαίνουν στο γονίδιο COL11A2, οι ασθενείς εμφανίζουν με μεγαλύτερη συχνότητα ήδη από την παιδική ηλικία σοβαρής μορφής βαρηκοΐα. Ωστόσο, υπάρχει μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια ακόμη και σε ασθενείς της ίδιας οικογένειας ή σε άτομα με την ίδια παθολογική παραλλαγή, οπότε δεν είναι εύκολο να προβλεφθεί κατά πόσο ένας ασθενής με σύνδρομο Stickler θα αναπτύξει βαρηκοΐα. (Gettelfinger & Dahl, 2018) (O'Neill, 2013) (Kniffin, 2007) (O'Neill, 2015) (O'Neill, 2005) (Wentzensen, 2014) (O'Neill, 2011) (Acke, et al., 2012)

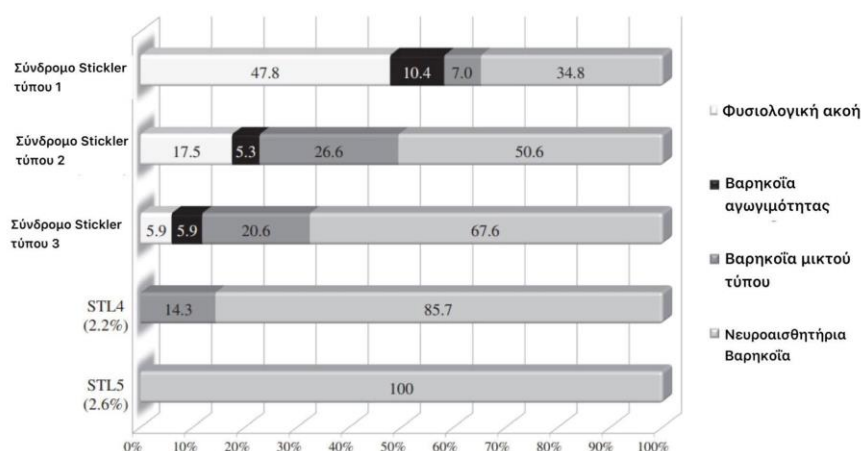


Figure 4 Hearing phenotype in distinct Stickler types. The percentages of hearing loss and its type for each type of Stickler syndrome (according to the affected gene) are shown in this figure. The group of hearing-impaired patients in which the type was not mentioned (6.4%), was proportionally divided among the three hearing loss groups.

Εικόνα 4.6. Το ποσοστό εμφάνισης κάθε μορφής βαρηκοΐας ανάλογα με το γονίδιο που έχει επηρεαστεί, σύμφωνα με τη μελέτη των (Acke, et al., 2012)

Σύνδρομο CHARGE

Το σύνδρομο *CHARGE* (OMIM 214800) αποτελεί μια σπάνια πολυσυστηματική διαταραχή που εμφανίζεται νωρίς στην εμβρυική ηλικία, κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και εμφανίζει συχνότητα μεταξύ 1 στις 8.500 με 1 στις 15.000 γεννήσεις. Το όνομα του συνδρόμου αποτελεί ακρωνύμιο των κύριων χαρακτηριστικών του: κολόβωμα (Coloboma), ανωμαλίες της καρδιάς (Heart defects), ατρησία της χοάνης (Atresia choanae), καθυστέρηση ανάπτυξης (Growth retardation), ανωμαλίες γενετικών οργάνων (Genital abnormalities) και ανωμαλίες των ωτών (Ear abnormalities). Τα πιο ευρέως αποδεδειγμένα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου βασίζονται σε τέσσερα κύρια κριτήρια ή σε τρία κύρια κριτήρια και ένα δευτερεύον. Έτσι, ως βασικά κριτήρια θεωρούνται η παρουσία κολοβώματος της ίριδας, η μικροφθαλμία, η ατρησία των χοανών, οι τυπικές ανωμαλίες του ωτός (έσω, μέσω και έξω) και διαταραχή του κρανιακού νεύρου και στα δευτερεύοντα κριτήρια συμπεριλαμβάνονται οι καρδιαγγειακές ανωμαλίες με συχνότερη τη τετραλογία Fallot, η ψυχοκινητική καθυστέρηση, ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, οι σχιστίες χείλους ή/και υπερώας και το τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο. Το 2005, ο Verloes πρότεινε στα κύρια διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου να συμπεριλαμβάνεται η δυσπλασία των ημικύκλιων σωλήνων του έσω ωτός καθώς αποτελεί από τα πιο συχνά ευρήματα στα κροταφιαία οστά των ατόμων με βαρηκοΐα που ελέγχθηκαν ιστολογικά ή με υπολογιστική τομογραφία. (Green, et al., 2014) Η βαρηκοΐα στα παιδιά με σύνδρομο CHARGE μπορεί να οφείλεται σε ανωμαλίες του μέσου ωτός, του έσω ωτός ή/και του VIII κρανιακού νεύρου. Συνήθως η βαρηκοΐα είναι μικτού τύπου, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και ως αγωγήμιου ή νευροαισθητήριου τύπου μεμονωμένα. Τα περισσότερα παιδιά με σύνδρομο CHARGE εμφανίζουν ιδιαίτερα δυσμορφικά χαρακτηριστικά στο εξωτερικό τμήμα του ωτός, πιο συγκεκριμένα παρατηρείται κοντό ή/και φαρδύ ους με μικρό ή καθόλου λοβίο, “κομμένη” έλικα, προβάλλουσα ανθέλικα χωρίς συνέχεια με τον τράγο, τρίγωνη κόγχη και αβαθή χόνδρο. Ακόμη, αρκετά συχνά παρατηρούνται δυσμορφίες στα ακουστικά οστάρια του μέσου ωτός που προκαλούν βαρηκοΐα αγωγιμότητας, υποπλασία του VIII κρανιακού νεύρου και δυσμορφίες του κοχλία όπως η διαταραχή Mondini που προκαλεί νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και διαταραχές ισορροπίας. Η απλασία του οριζόντιου ημικύκλιου καναλιού αποτελεί τη πιο χαρακτηριστική διαταραχή του συνδρόμου. Ως υπεύθυνο γονίδιο για την εμφάνιση του συνδρόμου θεωρείται το γονίδιο *CHD7* (OMIM 608892) το οποίο κωδικοποιεί την “CDH-7” (Chromodomain-helicase-DNA-binding-protein 7) πρωτεΐνη και εδράζεται στη χρωμοσωμική περιοχή 8q12.1. Το γονίδιο αποτελείται από 38 εξόνια και έχει μέγεθος 188kb. Η CHD-7 αποτελεί μέλος μιας υψηλά συντηρημένης οικογένειας πρωτεϊνών που περιέχει δυο περιοχές τροποποιητές της οργάνωσης της χρωματίνης (N-terminal chromodomains, chromatin organization modifier domains) μια περιοχή SNF2-like ATPase/helicase και μια DNA-binding περιοχή. Η παρουσία κολοβώματος, η ατρησία της χοάνης, και οι διαταραχές στα ημικύκλια κανάλια αποτελούν υψηλό προγνωστικό δείκτη παρουσίας

κάποιας παθολογικής παραλλαγής στο γονίδιο *CHD7*. Ακόμη, έχουν παρατηρηθεί σημαντικού βαθμού δυσμορφίες των οπίσθιων και πλευρικών ημικύκλιων καναλιών σε περιπτώσεις απλοανεπάρκειας του γονιδίου *CHD7* ενώ μειωμένη έκφραση του γονιδίου οδηγεί σε ελαττωμένη νευρογένεση στο έσω ους. Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται με τον προσδιορισμό των κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων και τον εντοπισμό ετερόζυγου παθολογικού αλληλίου στο γονίδιο *CHD7* μέσω μοριακών γενετικών εξετάσεων. Οι προσεγγίσεις των μοριακών γενετικών εξετάσεων μπορεί να περιλαμβάνουν έναν συνδυασμό ελέγχου στοχευμένων γονιδίων (gene-targeted testing), δηλαδή ελέγχου μόνο του γονιδίου *CHD7*, και μαζικού γενωμικού ελέγχου όπως είναι η χρωμοσωμική ανάλυση με μικροσυστοιχίες (chromosomal microarray- CMA), ή WES ή WGS. Ο στοχευμένος έλεγχος απαιτεί από τον κλινικό γενετιστή να καθορίσει ποιο γονίδιο είναι περισσότερο πιθανό να εμπλέκεται σύμφωνα με τα φαινοτυπικά ευρήματα του ασθενούς ενώ στους ασθενείς με μη τυπικά ευρήματα συνήθως προτιμάται ένας ευρύτερος γενωμικός έλεγχος. Αναλυτικότερα, στον στοχευμένο έλεγχο γίνεται ανάλυση της αλληλουχίας του γονιδίου *CHD7* με σκοπό να ανιχνευθούν μικρά ενδογονιδιακά ελλείματα/ενθέςεις, μη νοηματικές, παρανοηματικές παθολογικές παραλλαγές αλλά και αλλαγές θέσης ματίσματος. Να σημειωθεί ότι ανάλογα την μέθοδο αλληλούχησης που θα χρησιμοποιηθεί, υπάρχει πιθανότητα να μην εντοπιστούν ελλείματα ή διπλασιασμοί ολόκληρου/ων εξονίου/ων ή ολόκληρων γονιδίων. Σε αυτή τη περίπτωση, θα πρέπει να διενεργηθεί επιπλέον στοχευμένη ανάλυση για την εύρεση διαγραφών ή διπλασιασμών εξονίων και ολόκληρων γονιδίων ή χρωμοσωμική ανάλυση με μικροσυστοιχίες για τον εντοπισμό ελλειμάτων ολόκληρων γονιδίων. Όσον αφορά την περίπτωση μαζικού γενωμικού ελέγχου, συνήθως προτιμάται η αλληλούχηση των εξονίων του γονιδιώματος. Αν και δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου, έχει παρατηρηθεί, χωρίς να αποτελεί κανόνα, ότι οι παρανοηματικές παθολογικές παραλλαγές του *CHD7* σχετίζονται με λιγότερο σοβαρούς φαινοτύπους. (Graham, 2018) (Kelly, 2016) (Green, et al., 2014) (van Ravenswaaij-Arts CM, et al., 2020)

DNA	ΕΞΟΝΙΟ	ΠΡΩΤΕΪΝΗ
2254A>T	5	R752X
2839C>T	11	R947X
5458C>T	26	R1820X
3881T>C	16	L1294P
2764C>T	10	Q922X
1774C>T	3	Q592X

Πίνακας 4.1 Παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο *CHD7* σε άτομα με σύνδρομο *CHARGE* που βρέθηκαν στη μελέτη των (Green, et al., 2014) και προκαλούν βαρηκοΐα και δυσμορφίες στο έξω και έσω ους.

Σύνδρομο Treacher Collins

Το σύνδρομο Treacher Collins (OMIM 154500) ή σύνδρομο γναθοπροσωπικής δυσόσμωσης κληρονομείται κυρίως με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και έχει επίπτωση 1 στις 50.000 γεννήσεις. Χαρακτηρίζεται από κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες και αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα αγωγιμότητας εξαιτίας της ανώμαλης ανάπτυξης του έξω ή/και του μέσου ωτός. Συχνά εντοπίζονται ανώμαλη ελίκωση του έξω ωτός, ατρησία του έξω ακουστικού πόρου και ανωμαλίες των ακουστικών οσταρίων. Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις εκδηλώσεις από το μέσο ους, συμπεριλαμβανομένου της απουσίας, σύντηξης ή παραμόρφωσης των οσταρίων, των ανωμαλιών της ωοειδούς θυρίδας ακόμη και της πλήρους απουσίας του μέσου ωτός, αλλά και του επιτυμπανικού χώρου. Συχνότερα ως υπεύθυνο γονίδιο εντοπίζεται το *TCOF1* (OMIM 606847) που εδράζεται στο χρωμόσωμα 5q32-33.1 και κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη “treacle” η οποία δρα ως πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη που μετακινείται μεταξύ του πυρηνίσκου και του κυτταροπλάσματος. Θεωρείται ότι η φυσιολογική έκφραση της πρωτεΐνης αυτής είναι απαραίτητη για την επιβίωση των κρανιακών κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας. Οι παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο *TCOF1* μπορεί να μειώσουν τον αριθμό αυτών των κυττάρων, τα οποία είναι απαραίτητα για την εμβρυονική κρανιοπροσωπική ανάπτυξη, επηρεάζοντας τη συμμετοχή της πρωτεΐνης “treacle” στη μεταγραφή του ριβοσωμικού DNA του γονιδίου. Μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχθεί κάποια φαινοτυπική-γονοτυπική συσχέτιση, ενώ πιστεύεται πως το 60% των περιπτώσεων είναι αποτέλεσμα de novo παθολογικών παραλλαγών χωρίς προηγούμενο οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Σε μια μελέτη που έγινε από τους (Fan , et al., 2019) σε οικογένειες από την Κίνα με σύνδρομο Treacher Collins βρέθηκαν μέσω WES που επιβεβαιώθηκαν με αλληλούχηση κατά Sanger, τέσσερις παθολογικές παραλλαγές του γονιδίου *TCOF1* (c.3047-2A > G, c.2478 + 5G > A, c.489delC, and c.648delC) οι οποίες προηγουμένως δεν είχαν καταγραφεί στη βιβλιογραφία, ενώ όλα τα παιδιά με τις συγκεκριμένες παθολογικές παραλλαγές είχαν βαρηκοΐα αγωγιμότητας. Επιπλέον, έχει ταυτοποιηθεί μια σειρά από παθολογικές παραλλαγές στη κωδική περιοχή του γονιδίου *TCOF1* η οποία κυρίως αφορά μικροελλείψεις και μικροδιπλασιασμούς, και οδηγεί σε αλλαγές πλαισίου ανάγνωσης (frameshift variations). Έχουν βρεθεί ακόμη παρανοηματικές (missense), μη νοηματικές (nonsense) παθολογικές παραλλαγές αλλά και ματίσματος (splice-site), η πλειοψηφία των οποίων οδηγεί στο σχηματισμό πρόωρου κωδικονίου λήξης. Εναλλακτικά μπορεί το σύνδρομο να είναι αποτέλεσμα παθολογικών παραλλαγών στο ένα αλληλίο που περιέχει το υπεύθυνο γονίδιο, οδηγώντας έτσι σε απλοανεπάρκεια. Τέλος, εκτός από το γονίδιο *TCOF1* η εμφάνιση του συνδρόμου έχει συσχετιστεί και με παθολογικές παραλλαγές στα γονίδια *POLR1D* (OMIM 613715) και *POLR1C* (OMIM 610060). (Gettelfinger & Dahl, 2018) (Hamosh, 2018) (Rosa , et al., 2015) (Fan , et al., 2019)

Σύνδρομο BOR (Branchio-Oto-Renal)

Το *βράγχιο-ωτο-νεφρικό σύνδρομο* παρατηρείται σε περίπου 1 ανά 40.000 γεννήσεις, κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και παρουσιάζει διεισδυτικότητα 100%. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να προκαλέσει βραγχιακές κύστες, διαταραχές ακοής και ανωμαλίες του νεφρικού συστήματος. Όσον αφορά τις ακοολογικές διαταραχές, τα άτομα με σύνδρομο BOR μπορεί να έχουν εκδηλώσεις από το έξω, μέσο ή και έσω ους. Οι ανωμαλίες του έξω ωτός περιλαμβάνουν προωτιαία επάρματα, ανώμαλη ελίκωση, μικρωτία και στένωση του έξω ακουστικού πόρου. Στο μέσο ους συχνά παρατηρούνται ατρησία της ωοειδούς θυρίδας, αποκόλληση του προσωπικού νεύρου, σύντηξη, μετατόπιση ή υπανάπτυξη των ακουστικών οσταρίων. Ενώ οι ανωμαλίες στο έσω ους αφορούν σε δυσπλασία ή/και υποπλασία του κοχλίου, και διευρυμένο αιθουσαίο υδραγωγείο (Enlarged Vestibular Aqueduct - EVA). Περισσότερο από 90% των ασθενών θα εμφανίσουν κάποιου βαθμού απώλεια ακοής, συχνότερα μικτού τύπου. Υπεύθυνο γονίδιο για την εμφάνιση του συνδρόμου είναι το *EYA1* (OMIM 601653) που εδράζεται στο χρωμόσωμα 8q13.3, ωστόσο πρόσφατα εντοπίστηκαν δύο επιπλέον γονίδια, τα *SIX1* (OMIM 601205) και *SIX5* (OMIM 600963), τα οποία φαίνεται να είναι συνυπεύθυνα στην παθογένεση του συνδρόμου αφού τα παράγωγα των *EYA1* και *SIX1* γονιδίων δρουν συνεργατικά στην νευρωνική ανάπτυξη του έσω ωτός και μπορούν επίσης να επάγουν την διαφοροποίηση των κοχλιακών νευροαισθητήριων βλαστοκυττάρων σε τριχοειδικά κύτταρα. (Gettelfinger & Dahl, 2018) (Song, et al., 2013)

Σύνδρομο Waardenburg

Το *σύνδρομο Waardenburg* αποτελεί μια σπάνια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από απώλεια ακοής και διαταραχή των μελανοκυττάρων που εντοπίζονται σε διάφορες περιοχές του σώματος, όπως στα μαλλιά, στο δέρμα, στην ίριδα, συμπεριλαμβανομένου και του σπειροειδούς συνδέσμου του κοχλίου. Το σύνδρομο κληρονομείται κυρίως με αυτοσωμικό επικρατητικό τρόπο και εμφανίζεται με συχνότητα 1-2 ανά 8.400 γεννήσεις, ενώ διακρίνονται τέσσερις υπότυποι. Έχει βρεθεί ότι πάνω από το 80% των ασθενών με σύνδρομο Waardenburg τύπου 2 (OMIM 193510) και τύπου 4 (OMIM 277580) θα εμφανίσουν κάποιου βαθμού βαρηκοΐα ενώ στη περίπτωση των τύπων 1 (OMIM 193500) και 3 (OMIM 148820) του συνδρόμου το ποσοστό εμφάνισης βαρηκοΐας κυμαίνεται περίπου στο 50%. Η βαρηκοΐα στο σύνδρομο Waardenburg είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη και νευροαισθητήρια. Παθολογικές παραλλαγές στα γονίδια *SOX10* (OMIM 602229), *MITF* (OMIM 156845) και *SNAI2* (OMIM 602150) σχετίζονται συχνότερα με την ανάπτυξη βαρηκοΐας με ποσοστό 96,5%, 89,6% και 100% αντίστοιχα. (Song, et al., 2015) (Gettelfinger & Dahl, 2018) (McKusick & Kniffin, 2016) (McKusick & Hartz, 2016)

Συνδρομικές Κρανιοσυνοστεώσεις

Οι κρανιοσυνοστεώσεις αποτελούν μια ετερογενή ομάδα συγγενών δυσπλασιών, που επηρεάζουν το μέγεθος, το σχήμα και την οστεοποίηση του κρανιακού θόλου. Σημαντικός γενετικός παράγοντας που σχετίζεται άμεσα με τις κρανιοσκελετικές δυσπλασίες είναι οι υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών, που κωδικοποιούνται από τα γονίδια *FGFR*. Τα συχνότερα και χαρακτηριστικότερα σύνδρομα κρανιοσυνοστεώσεως κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και οφείλονται σε μεταλλάξεις στα γονίδια *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*. Το σύνδρομο Muenke (OMIM 602849) χαρακτηρίζεται από μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη κρανιοσυνοστεώση της στεφανιαίας ραφής, απώλεια ακοής και νοητική διαταραχή. Το σύνδρομο αυτό διαφέρει από τα υπόλοιπα σύνδρομα κρανιοσυνοστεώσεως που οφείλονται σε παθολογικές παραλλαγές στα γονίδια *FGFR*, καθώς η πλειοψηφία των ασθενών αναπτύσσει νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Μάλιστα έχουν καταγραφεί περιπτώσεις ασθενών που εκδήλωσαν μόνο απώλεια ακοής, χωρίς παρουσία κρανιοσυνοστεώσεων. Η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα στο συγκεκριμένο σύνδρομο πιθανότατα είναι αποτέλεσμα διαταραχών στη μορφογένεση του έσω ωτός, και ιδιαίτερα του οργάνου του Corti, εξαιτίας της ανώμαλης σηματοδότησης από το γονίδιο *FGFR3* (OMIM 134934) και συνήθως χαρακτηρίζεται ως ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας και είναι πιο έντονη στις χαμηλές συχνότητες. Ακόμη, τα άτομα με σύνδρομο Muenke μπορεί να εμφανίσουν βαρηκοΐα αγωγίμου ή μικτού τύπου η οποία προκαλείται από οξεία μέση ωτίτιδα με εξίδρωμα. Το σύνδρομο Apert (OMIM 101200) εμφανίζει συχνότητα 1 στις 160.000 γεννήσεις και παρουσιάζει πλήρη διεισδυτικότητα. Ακόμη, έχουν καταγραφεί και πολλές σποραδικές περιπτώσεις που φαίνεται να σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία του πατέρα. Το σύνδρομο προκαλείται από παθολογικές παραλλαγές που συμβαίνουν στο γονίδιο *FGFR2* (OMIM 176943), κυρίως στα εξόνια 8 και 10 του γονιδίου. Η βαρηκοΐα αγωγιμότητας, αποτελεί εξαιρετικά συχνό χαρακτηριστικό του συνδρόμου Apert με την επίπτωση να ανέρχεται στο 30% και είναι κυρίως αποτέλεσμα χρόνιας μέσης ωτίτιδας. Επιπλέον παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της βαρηκοΐας είναι διάφορες παθολογίες που συναντώνται στο μέσο ους, όπως είναι η ατελεκτασία και οι συμφύσεις της τυμπανικής μεμβράνης και η ωτοσκλήρυνση. Το σύνδρομο Pfeiffer (OMIM 101600) παρουσιάζει πλήρη διεισδυτικότητα και ποικίλη εκφραστικότητα. Υπεύθυνα γονίδια για την εμφάνιση του συνδρόμου θεωρούνται τα γονίδια *FGFR1* (OMIM 136350) και *FGFR2*. Οι ασθενείς που έχουν παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο *FGFR1* συνήθως εμφανίζουν ηπιότερο φαινότυπο, ωστόσο για το 95% των περιπτώσεων ευθύνεται το *FGFR2* γονίδιο. Η απώλεια ακοής, κυρίως αγωγίμου τύπου, είναι συνήθης στο συγκεκριμένο σύνδρομο, η οποία είναι αποτέλεσμα χρόνιας εκκριτικής μέσης ωτίτιδας ή/και ανωμαλιών του μέσου ωτός. Τέλος, το σύνδρομο Crouzon (OMIM 123500) αποτελεί το πιο συχνό σύνδρομο κρανιοσυνοστεώσεως και εμφανίζει πλήρη διεισδυτικότητα, ωστόσο η πλειοψηφία των περιπτώσεων αποτελούν σποραδικές παθολογικές παραλλαγές που σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία του πατέρα.

Υπεύθυνα για την εμφάνιση του συνδρόμου είναι το γονίδιο *FGFR2* και το γονίδιο *FGFR3*, που προκαλεί επιπλέον μελανίζουσα ακάνθωση (Crouzon with Acanthosis Nigricans - CAN). Οι ασθενείς με σύνδρομο Crouzon παρουσιάζουν ανωμαλίες στην ανάπτυξη του έσω και μέσου ωτός, ενώ συχνότερα αναπτύσσουν νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Το *FGFR2* γονίδιο έχει βρεθεί ότι εκφράζεται στον κοχλία και το πρωτεϊνικό του παράγωγο είναι απαραίτητο για την μορφολογική ανάπτυξη του έσω ωτός. (Forbes, 2010) (O'Neill, 2016) (Kniffin, 2008) (O'Neill, 2022) (O'Neill, 2006) (O'Neill, 2022) (Agochukwu, et al., 2014)

Σύνδρομο DiGeorge

Το *σύνδρομο DiGeorge* (OMIM 188400) εμφανίζεται συχνότητα 1 στις 4.000 γεννήσεις και ανήκει στα σύνδρομα μικροελλειμάτων καθώς έχει βρεθεί ένα πολύ μικρό χρωμοσωμικό έλλειμα στη περιοχή 22q11.2 υπεύθυνο για την εκδήλωση των συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν το συγκεκριμένο σύνδρομο. Τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου αποτελούν η συγγενής καρδιοπάθεια, η υπασβεστιασμία και οι ανοσολογικές διαταραχές. Σχετικά με την απώλεια ακοής, έχει βρεθεί πως το 77% των ασθενών θα εμφανίσει βαρηκοΐα νευροαισθητήριου τύπου, ενώ έχουν καταγραφεί και περιπτώσεις ασθενών με βαρηκοΐα αγωγιμότητας. Οι ασθενείς εμφανίζουν μικρωτία, χαμηλή πρόσφυση των ώτων και ανώμαλη ελίκωση του περυγίου. Ακόμη, το 90% αυτών θα εμφανίσει μαθησιακές δυσκολίες, για τις οποίες μεγάλο ρόλο έχει και η απώλεια ακοής. Η διάγνωση του συνδρόμου συνήθως γίνεται κατά τη νεογνική ηλικία κυρίως λόγω της παρουσίας συγγενούς καρδιοπάθειας. Όπως αναφέρθηκε, η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει ετερόζυγο μικροέλλειμα 1.5-3 Mb στη χρωμοσωμική περιοχή 22q11.2, η οποία περιέχει περισσότερα από 45 γονίδια. Το έλλειμα στις περισσότερες περιπτώσεις είναι *de novo*. Τα γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση του συνδρόμου είναι τα *TBX1* (OMIM 602054) και *COMT* (OMIM 116790). Το πρωτεϊνικό παράγωγο του γονιδίου *TBX1*, η πρωτεΐνη T-box 1 είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη της καρδιάς, των ενδοκρινών αδένων, του κρανίου και του προσώπου, ενώ συμμετέχει και στη διαμόρφωση και ανάπτυξη του μέσου και έσω ωτός. Το γονίδιο *COMT* κωδικοποιεί για ένα ένζυμο που εμπλέκεται στον καταβολισμό των κατεχολαμινών και τη διατήρηση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο. Ωστόσο δεν έχει βρεθεί συγκεκριμένη παθολογική παραλλαγή που να σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη βαρηκοΐας στο συγκεκριμένο σύνδρομο. (Jiramongkolchai, et al., 2016) (Hamosh, 2019) (Kniffin, 20011)

Ατελής Οστεογένεση

Η *ατελής οστεογένεση* (ή *οστεοψαθύρωση*) αποτελεί μια σπάνια διαταραχή του συνδετικού ιστού και χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά εύθραυστα οστά και πολλαπλά κατάγματα έπειτα από ελάχιστο ή καθόλου τραυματισμό, μπλε σκληρούς οφθαλμών, διαταραχές οδοντογένεσης, αυξημένη κινητικότητα των

αρθρώσεων, χαμηλό ανάστημα και απώλεια ακοής. Η συχνότητα εμφάνισης της συγκεκριμένης διαταραχής εκτιμάται περίπου 1 στις 20.000 γεννήσεις. Διακρίνονται τέσσερις κύριοι τύποι του συνδρόμου, που αποτελούν το 85-90% του συνόλου των περιπτώσεων, κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και οφείλονται σε παθολογικές παραλλαγές στα γονίδια *COL1A1* (OMIM 120150) και *COL1A2* (OMIM 120160). Τα γονίδια αυτά είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση της προάλφα-1 και προάλφα-2 πολυπετιδικής αλυσίδας αντίστοιχα, που φυσιολογικά σχηματίζουν τη τριπλή έλικα του κολλαγόνου τύπου 1. Το κολλαγόνο τύπου 1 αποτελεί την πιο άφθονη πρωτεΐνη του ανθρώπινου οργανισμού η οποία βρίσκεται σε πολλά όργανα, στα οστά, στους τένοντες και στους συνδέσμους. Η ατελής οστεογένεση τύπου 1 (OMIM 16620) αποτελεί τη συχνότερη και ηπιότερη μορφή της νόσου. Χαρακτηρίζεται από πολλαπλά κατάγματα κατά τη παιδική έως και εφηβική ηλικία, ενώ παρατηρείται συχνότερα κάποιου βαθμού απώλεια ακοής. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι το 50% των ασθενών θα αναπτύξει βαρηκοΐα αγωγιμότητας κατά τη δεύτερη δεκαετία, ενώ μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν βαρηκοΐα νευροαισθητήριου τύπου. Η ατελής οστεογένεση τύπου 2 (OMIM 166210) αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή της νόσου με πολυάριθμα κατάγματα και σοβαρή παραμόρφωση των οστών, η οποία οδηγεί σε θάνατο κατά τη περιγεννητική περίοδο κυρίως λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η ατελής οστεογένεση τύπου 3 (OMIM 259420) χαρακτηρίζεται, μεταξύ άλλων, από πολλαπλά κατάγματα, συχνά πριν από τη γέννηση, σοβαρή παραμόρφωση των οστών και προοδευτική απώλεια ακοής ήδη από τη πρώτη δεκαετία της ζωής. Η ατελής οστεογένεση τύπου 4 (OMIM 166220) θεωρείται πιο ήπια σε σοβαρότητα, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς σπανιότερα αναπτύσσουν βαρηκοΐα. Τα γονίδια *COL1A1* και *COL1A2* εδράζονται στη χρωμοσωμική θέση 17q21.31-q22 και 7q22.1 αντίστοιχα. Έχει παρατηρηθεί ότι η σοβαρότητα της νόσου εξαρτάται από το ποσοστό της λειτουργικής πρωτεΐνης που παράγεται. Για παράδειγμα, στον τύπο 1 του συνδρόμου οι παθολογικές παραλλαγές που μπορεί να συμβούν στα γονίδια *COL1A1* και *COL1A2* (π.χ. διαγραφή ενός αλληλίου, παραλλαγές στη θέση του υποκινητή ή του ενισχυτή, παραλλαγές στις θέσεις ματίσματος, πρόωρος τερματισμός) οδηγούν σε μη λειτουργικά αλληλόμορφα (functional null allele). Όσον αφορά την απώλεια ακοής ακόμη δεν έχει υπάρξει κάποια γονοτυπική- φαινοτυπική συσχέτιση και η αιτιολογία δεν είναι ξεκάθαρη. Ωστόσο θεωρείται ότι οι ασθενείς με ατελή οστεογένεση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων στο κρανίο που σχετίζεται άμεσα με την απώλεια ακοής. Η παραμόρφωση των οστών μπορεί να επηρεάσει και την ανάπτυξη των ακουστικών οσταρίων ενώ η ατροφία των αισθητήριων κυττάρων του κοχλίου μπορεί να οδηγήσουν σε αγωγήμη, νευροαισθητήριο ή μικτού τύπου βαρηκοΐα. (Pillion, et al., 2011) (Maciel, 2021) (Hamosh, 2018) (Sobreira, 2013) (Hamosh, 2018) (Hamosh, 2018)

4.5.2 ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΩΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Σύνδρομο Usher

Το *σύνδρομο Usher* αποτελεί τη πιο συχνή αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή συνδρομικής βαρηκοΐας με επίπτωση 1 στις 6.000-25.000 γεννήσεις. Εμφανίζει μεγάλη κλινική ετερογένεια, ωστόσο τυπικά χαρακτηρίζεται από νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια. Κλινικά το σύνδρομο κατηγοριοποιείται σε τρεις υποτύπους (τύπος I, II και III) με βάση την παρουσία ή όχι αιθουσαίας δυσλειτουργίας, τη σοβαρότητα της βαρηκοΐας και τον χρόνο που οι ασθενείς εμφανίζουν νυκταλωπία. Επομένως εμπλέκονται στη παθογένεση της νόσου περισσότερα του ενός γονίδια και γενετικοί τόποι (βλ. Πίνακα 1. για τη πλήρη λίστα των υπεύθυνων γονιδίων). Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούν τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για το σύνδρομο αυτό διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και λειτουργία του έσω ωτός. Το σύνδρομο Usher τύπου 1 (OMIM 276900) χαρακτηρίζεται από βαρύ φαινότυπο με αμφοτερόπλευρη συγγενή νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, αιθουσαία δυσλειτουργία και εμφάνιση μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας πριν την ενήβωση. Για το 75% των περιπτώσεων συνδρόμου Usher τύπου 1 είναι υπεύθυνο το γονίδιο *MYO7A* (OMIM 276903) το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 11q13.5 και κωδικοποιεί για τη πρωτεΐνη μυοσίνη VIIa. Η πρωτεΐνη αυτή ανήκει στην οικογένεια των κινητήριων πρωτεϊνών που ευθύνονται για τη μετακίνηση των μορίων στα κύτταρα και συναντάται, μεταξύ άλλων, στα εσωτερικά και εξωτερικά τριχοφόρα κύτταρα του οργάνου του Corti. Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει σύνδρομο Usher τύπου 2 (OMIM 276901), όπου το υπεύθυνο γονίδιο συχνότερα είναι το *USH2A* (OMIM 276901) που εδράζεται στο χρωμόσωμα 1q41. Το πρωτεϊνικό του παράγωγο εμπλέκεται στη λειτουργία των φωτοϋποδοχέων αλλά και των τριχοφόρων κυττάρων του έσω ωτός. Τα παιδιά που ανήκουν σε αυτή τη κατηγορία εμφανίζουν μέτρια έως σοβαρή βαρηκοΐα ήδη από τη γέννηση και προοδευτική απώλεια της όρασης μέχρι την ενηλικίωση. Το σύνδρομο Usher τύπου 3 (OMIM 276902) είναι λιγότερο συχνό και χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια ακοής, μερική αιθουσαία δυσλειτουργία και μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια. (Gettelfinger & Dahl, 2018) (Mathur & Yang, 2016) (de Joya, et al., 2021) (Noman, et al., 2020)

Υπεύθυνο Γονίδιο		Αριθμός OMIM
USHER	USH1B/MYO7A	276903
	USH1C	605242
	USH1D/CDH23	605516
	USH1E	602097
	USH1F/PCDH15	605514
	USH1G/SANS	607696
	USH1H	612632
	USH1J/CIB2	605564
	USH1K	614990
	USH2A	608400
	USH2C/ADGRV1	602851
	USH2D/WHRN	607928
	USH3A/CLRN1	606397
	USH3B/HARS	142810

Πίνακας 4.2. Λίστα υπεύθυνων γονιδίων για την εμφάνιση του συνδρόμου Usher (Gettelfinger & Dahl, 2018)

Σύνδρομο Jervell and Lange-Nielsen

Το σύνδρομο Jervell and Lange-Nielsen αποτελεί τη τρίτη πιο συχνή αιτία αυτοσωμικής υπολειπόμενης βαρηκοΐας. Κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι η σημαντικού βαθμού νευροαισθητήρια βαρηκοΐα άμφω, καρδιακή αρρυθμία (παρατεταμένο διάστημα Q-T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα), συγκοπτικά επεισόδια λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής και αιφνίδιος θάνατος σε νεαρή ηλικία. Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου είναι η συγγενής βαρηκοΐα νευροαισθητήριου τύπου, το παρατεταμένο QT και ο εντοπισμός διαληθλικών παθολογικών παραλλαγών σε κάποιο από τα υπεύθυνα γονίδια *KCNQ1* (OMIM 607542) ή *KCNE1* (OMIM 176261). Τα γονίδια αυτά επηρεάζουν τα κανάλια μεταφοράς ιόντων στο μυοκάρδιο αλλά και στο έσω ους. Το γονίδιο *KCNQ1* εδράζεται στο χρωμόσωμα 11p15 και παθολογικές παραλλαγές σε αυτό το γονίδιο οδηγούν στο σύνδρομο Jervell and Lange-Nielsen 1 (JLNS1) (OMIM 220400). Από την άλλη, το γονίδιο *KCNE1* βρίσκεται στο χρωμοσωμικό τόπο 21q22 και ευθύνεται για την εμφάνιση του συνδρόμου Jervell and Lange-Nielsen 2 (JLNS2) (OMIM 612347). (Gooch, et al., 2021) (Tranebjærg L, 2017) (O'Neill, 2006) (Przylepa, 2001)

Σύνδρομο Pendred

Το *σύνδρομο Pendred* (OMIM 274600) είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή, με επίπτωση 10 ανά 100.000 γεννήσεις. Αποτελεί το 10% των περιπτώσεων κληρονομικής βαρηκοΐας και οφείλεται κυρίως σε παθολογικές παραλλαγές του γονιδίου *PDS/SLC26A4* (OMIM 605646). Το γονίδιο αυτό εδράζεται στο χρωμόσωμα 7 και κωδικοποιεί για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, την πενδρίνη, που λειτουργεί ως μεταφορέας ανιόντων (Cl^- , I^- , HCO_3^-) στις κυτταρικές μεμβράνες. Στον ανθρώπινο οργανισμό το γονίδιο *SLC26A4* αποτελείται από 21 εξόνια και παράγει ένα μετάγραφο μεγέθους περίπου 5 kb. Η πενδρίνη εκφράζεται κατά κύριο λόγο στο έσω ους, στον θυρεοειδή αδένα και στους νεφρούς. Σχετικά με το έσω ους η πενδρίνη λειτουργεί ως εναλλάκτης χλωρίου/διττανθρακικών και παρατηρείται κυρίως στον προθάλαμο και στον κοχλία διαδραματίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του ενδολεμφικού υγρού, στην οξεοβασική ισορροπία και γενικότερα στη σωστή λειτουργία του. Οι ασθενείς με σύνδρομο Pendred εμφανίζουν αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, η οποία συνήθως είναι συγγενής ή εμφανίζεται στο προγλωσσικό στάδιο της ανάπτυξης, με προοδευτική επιδείνωση και κυμαίνεται από ήπια έως πολύ σοβαρή. Τα πρώιμα σημάδια περιλαμβάνουν την απουσία αντίδρασης στον ήχο ή καθυστέρηση στην κατάκτηση της γλώσσας, ενώ η βλάβη μπορεί να επιδεινωθεί έπειτα από έκθεση σε ακουστικά τραύματα, βαροτραύματα ή τραυματισμούς στο κεφάλι. Παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο *SLC26A4* είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση του συνδρόμου Pendred, αλλά σχετίζονται και με την εμφάνιση *μη συνδρομικής αυτοσωμικής υπολειπόμενης βαρηκοΐας (DFNB4)* (OMIM 600791), με αμφοτερόπλευρη διεύρυνση των υδραγωγών της αιθούσης (EVA). Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 174 διαφορετικές παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο της πενδρίνης. Οι ασθενείς με σύνδρομο Pendred εμφανίζουν ομόζυγες παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο *SLC26A4*, ενώ στην περίπτωση της DFNB4 με EVA τα άτομα έχουν ένα μόνο παθολογικό αλληλίο. (Richard JH Smith, 2021) (Božanic Urbancic, et al., 2020) (Kniffin, 2016) (Hamosh, 2019) (Meena & Ayub, 2017) (Diramerian & Ejaz, 2021)

4.5.3 ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Σύνδρομο Alport

Το *σύνδρομο Alport* (OMIM 301050) χαρακτηρίζεται από νεφρική νόσο, απώλεια ακοής, και ανωμαλίες του οφθαλμού. Έχει επίπτωση 1 στις 53.000 γεννήσεις και κληρονομείται κυρίως με φυλοσύνδετο επικρατητικό τρόπο, όμως έχουν καταγραφεί και περιπτώσεις αυτοσωμικής επικρατούς και υπολειπόμενης κληρονομικότητας. Τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου είναι τα εξής: (1) οικογενειακό ιστορικό αιματουρίας, (2) υψηλής συχνότητας προοδευτική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, (3) οφθαλμικές αλλαγές συμπεριλαμβανομένου του πρόσθιου κερατόκωνου ή/και ανωμαλίες χρώσης του αμφιβληστροειδούς και

(4) νεφροπάθεια σπειραματικής βασικής μεμβράνης. Όπως είναι αναμενόμενο, οι άρρενες επηρεάζονται πολύ περισσότερο από ότι τα θήλεα, με τους περισσότερους να εμφανίζουν νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου μέχρι τα 20 έτη. Ο πρόσθιος κερατόκωνος προκύπτει από την αδυναμία του φακού να διατηρήσει το σχήμα του και μπορεί να οδηγήσει σε μυωπία. Όσον αφορά την εμφάνιση απώλειας ακοής, ο μηχανισμός παθογένεσης δεν είναι απόλυτα κατανοητός, ωστόσο παρατηρείται αμφοτερόπλευρη προοδευτική βαρηκοΐα στη πλειοψηφία των περιπτώσεων. Στις φυλοσύνδετες περιπτώσεις, το 50% των ασθενών παρουσιάζει βαρηκοΐα ήδη από τα 15 έτη και το 90% θα παρουσιάσει βαρηκοΐα μέχρι τα 40 έτη, ενώ η ενωρίς εμφάνιση βαρηκοΐας συνήθως αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη στην εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας. Για την φυλοσύνδετη μορφή του συνδρόμου ευθύνονται παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο *COL4A5* (OMIM 303630), που κωδικοποιεί για την α5 υπομονάδα του κολλαγόνου τύπου IV. Στην αυτοσωμική μορφή παρατηρούνται παθολογικές παραλλαγές στα γονίδια *COL4A3* (OMIM 120070) και *COL4A4* (OMIM 120131) που κωδικοποιούν για τις α3 και α4 υπομονάδες του κολλαγόνου τύπου IV αντίστοιχα. Οι α-αλυσίδες του κολλαγόνου τύπου IV συναντώνται κυρίως στους νεφρούς, στους οφθαλμούς και στον κοχλία, έτσι παθολογικές παραλλαγές και στα τρία γονίδια μπορεί να είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη βαρηκοΐας στο σύνδρομο Alport. (Gettelfinger & Dahl, 2018) (Hamosh, 2015)

Σύνδρομο OPD (Oto-palato-digital Syndrome)

Το *σύνδρομο OPD* είναι μια σπάνια φυλοσύνδετη γενετική διαταραχή με επίπτωση 1 στις 100.000 γεννήσεις. Αποτελείται από δύο υποτύπους η πλήρη έκφραση των οποίων παρατηρείται μόνο στους άρρενες. Τα άτομα με σύνδρομο OPD τύπου 1 (OMIM 311300) εμφανίζουν ηπιότερο φαινότυπο με κυριότερα συμπτώματα σχιστία υπερώας, βαρηκοΐα αγωγιμότητας λόγω ανωμαλιών του μέσου ωτός και σκελετικές ανωμαλίες. Τα άτομα με σύνδρομο OPD τύπου 2 (OMIM 304120) εμφανίζουν όλα τα παραπάνω συμπτώματα και επιπλέον ανεπαρκή σωματική ανάπτυξη. Και οι δύο υπότυποι του συνδρόμου οφείλονται σε παθολογικές παραλλαγές που συμβαίνουν στο γονίδιο *FLNA* (OMIM 300017), το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα Xq28. Το πρωτεϊνικό παράγωγο του γονιδίου αυτού, η φιλαμίνη Α, σχετίζεται με τη λειτουργία του κυτταροσκελετού. Ωστόσο έχουν βρεθεί συγκεκριμένες παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο που προσδίδουν στη πρωτεΐνη αυξημένη λειτουργικότητα (“gain-of-function”) γεγονός που οδηγεί στο φαινότυπο του συνδρόμου ενώ σχετίζονται και με την ανάπτυξη βαρηκοΐας. (Kobylarz & Robertson, 2020) (Bocchini, 2009)

Σύνδρομο Turner

Το σύνδρομο Turner (OMIM 30082) αποτελεί τη συχνότερη φυλετική χρωμοσωμική ανωμαλία με συχνότητα 1 στις 2.500 γεννήσεις θηλέων. Το 70% των περιπτώσεων οφείλεται στην απουσία ενός χρωμοσώματος X ή ενός τμήματος από το χρωμόσωμα X και έχουν καρυότυπο 45,X (λειτουργική μονοσωμία). Ακόμη, υπάρχουν και περιπτώσεις μωσαϊκισμού όπου κάποια κύτταρα έχουν καρυότυπο 45,X/46,XX ή 45,X/46,XY. Βασικά χαρακτηριστικά των ατόμων με το συγκεκριμένο σύνδρομο αποτελούν το κοντό ανάστημα, η υπογονιμότητα λόγω ανεπάρκειας ωοθηκών, αμηνόρροιας, στειρότητας, ενώ πολύ σημαντικό πρόβλημα αποτελεί και η απώλεια ακοής, που συναντάται στο 50% των ασθενών, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής τους. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα με σύνδρομο Turner συχνά διαγιγνώσκονται με νευροαισθητήριο τύπου βαρηκοΐα. Η ακριβής παθοφυσιολογία δεν είναι πλήρως κατανοητή, ωστόσο έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι γενετικοί, επιγενετικοί αλλά και ορμονικοί παράγοντες. Μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση των ατόμων έχουν έλλειμμα στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος X και στην ανάπτυξη προβλημάτων ακοής, ενώ υπάρχει μια θεωρία, η οποία σχετίζεται με το γονίδιο *SHOX* (OMIM 312865). Επεξηγηματικά, το γονίδιο *SHOX* ανήκει σε μια οικογένεια γονιδίων ομοιοακολουθίας (homeobox genes) τα οποία δρουν κατά την εμβρυονική ανάπτυξη και είναι υπεύθυνα για την διαμόρφωση διαφόρων δομών του οργανισμού. Το γονίδιο αυτό εδράζεται στη τελομερική περιοχή των φυλετικών χρωμοσωμάτων, μέσα σε μια ψευδοαυτοσωμική περιοχή, και φυσιολογικά είναι ενεργά και τα δύο αντίγραφα του γονιδίου. Πιο συγκεκριμένα, το γονίδιο *SHOX* είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη των οστών, συνεπώς επηρεάζει την διαμόρφωση των δομών του κρανίου. Στα άτομα με σύνδρομο Turner είναι ενεργό μόνο το ένα αντίγραφο του γονιδίου. Η έλλειψη αυτή, σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια του αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) που παρατηρείται στις γυναίκες με σύνδρομο Turner οδηγεί στη παραμόρφωση ή υπανάπτυξη όλων των δομών του ωτός (χαμηλή πρόσφυση των πτερυγίων, στένωση του έξω ακουστικού πόρου και της ευσταχιανής σάλπιγγας, διαταραχές στην ανάπτυξη των ακουστικών οσταρίων αλλά και στην έκφραση των τριχοειδικών κυττάρων του οργάνου του Corti). Συνεπώς, ευνοείται η ανάπτυξη λοιμώξεων του μέσου ωτός (οξεία ή χρόνια σοβαρή μέση ωτίτιδα), γεγονός το οποίο συχνά προκαλεί απώλεια ακοής λόγω απόφραξης, και ταυτόχρονα προοδευτική νευροαισθητηρία βαρηκοΐα λόγω των διαταραχών του έσω ωτός. Εκτός από το γονίδιο *SHOX*, θεωρείται ότι και το γονίδιο *KDM6A (UTX)* (OMIM 300128) διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη κυρίως βαρηκοΐας αγωγιμότητας στα άτομα με σύνδρομο Turner. Το γονίδιο αυτό εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος X (Xp11.3) δρα ως επιγενετικός ρυθμιστής και σχετίζεται με το σύνδρομο Kabuki στο οποίο παρατηρούνται όμοια ακουστικά ευρήματα με το σύνδρομο Turner. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες με σύνδρομο Turner που εμφανίζουν έλλειψη οιστρογόνων και συχνά παρουσιάζουν σε νεαρή ηλικία απώλεια ακοής υψηλών συχνοτήτων. Βαρηκοΐα υψηλών συχνοτήτων παρατηρείται και στους άρρενες μεγαλύτερης ηλικίας. Έτσι, έχει αναπτυχθεί μια άλλη θεωρία που βασίζεται στην προστατευτική δράση που μπορεί να έχουν τα οιστρογόνα απέναντι στην ακοή. Αν και ο μηχανισμός με τον οποίο τα οιστρογόνα σχετίζονται με την ακοή

είναι περίπλοκος και όχι πλήρως κατανοητός, γνωρίζουμε πως υπάρχουν υποδοχείς οιστρογόνων στο έσω ους σε τοποθεσίες σημαντικές για τη μετάδοση του ήχου. Η έκφραση αυτών των υποδοχέων μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα με τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων κατά τη διάρκεια των διαφόρων σταδίων ανάπτυξης. Μελέτες σε ποντίκια με σύνδρομο Turner έχουν δείξει πως υπάρχουν υποδοχείς οιστρογόνων στο εσωτερικό του ωτός, συνεπώς η απώλεια της ακοής δεν οφείλεται απαραίτητα στην απουσία υποδοχέων. Ακόμη, γνωρίζουμε πως στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα συνήθως το ένα αντίγραφο του γονιδίου απενεργοποιείται, ενώ το άλλο μεταγράφεται. Στα φυλετικά χρωμοσώματα δεν συμβαίνει το ίδιο, αφού το 15% των γονιδίων που υπάρχουν στα χρωμοσώματα X και Y διαφεύγουν της αποσιώπησης και έτσι παράγουν προϊόν και τα δύο αντίγραφα ενός γονιδίου. Στο σύνδρομο Turner, η έλλειψη ενός ολόκληρου ή ενός τμήματος του χρωμοσώματος X οδηγεί σε μια απλοανεπάρκεια (haploinsufficiency) των γονιδίων που, φυσιολογικά, δεν θα είχαν αποσιωπηθεί. Πολλά από τα γονίδια που εδράζονται στο χρωμόσωμα X έχουν επιγενετική δράση προκαλώντας αλλαγές και στα αυτοσωματικά χρωμοσώματα, έτσι μπορεί να επηρεαστούν γονίδια που βρίσκονται σε κάθε χρωμόσωμα, αυτοσωμικό ή φυλετικό. (McKusick, 2005) (Bonnard, et al., 2018) (Hartz, 2014) (Vernon, 2021)

4.5.4 ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Σύνδρομο MELAS

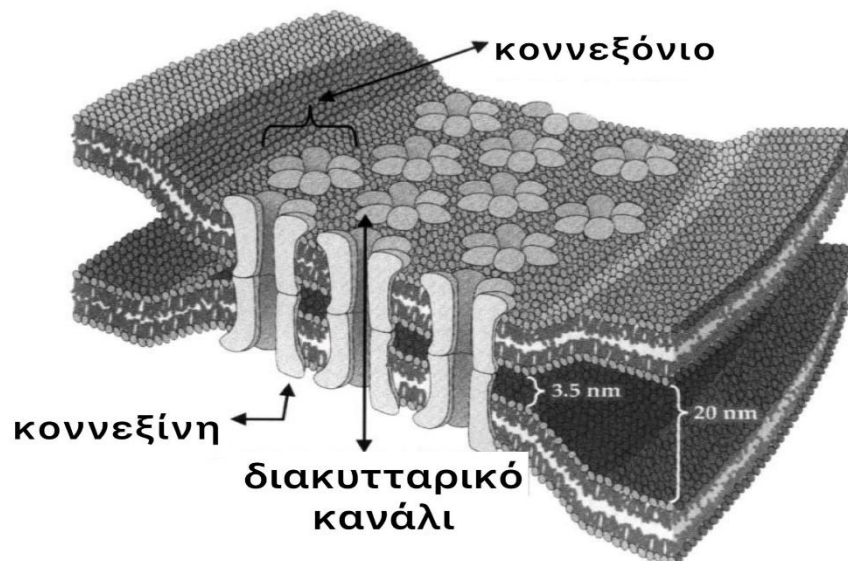
Υπάρχουν ορισμένα σύνδρομα, όπως το *σύνδρομο MELAS* (OMIM 540000), τα οποία έχουν μιτοχονδριακή κληρονομικότητα και σχετίζονται με την ανάπτυξη βαρηνκοΐας ποικίλου βαθμού. Το σύνδρομο MELAS χαρακτηρίζεται από μιτοχονδριακή μυοπάθεια και εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση και επεισόδια τύπου εγκεφαλικού επεισοδίου. Αποτελεί μια σπάνια διαταραχή που εκδηλώνεται νωρίς κατά τη παιδική ηλικία, επηρεάζει το νευρικό σύστημα και τους μύες και έχει ποικίλο κλινικό φαινότυπο. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να οφείλεται σε παθολογικές παραλλαγές διαφόρων γονιδίων του μιτοχονδριακού DNA με τη πιο συχνή να είναι η μετάθεση A3243G στο γονίδιο *MTTL1* (OMIM 590050). Κυριότερες εκδηλώσεις είναι κοντό ανάστημα, επιληπτικές κρίσεις, επαναλαμβανόμενες κεφαλαλγίες και αναγωγές, επεισόδια που ομοιάζουν με εγκεφαλικά επεισόδια, άνοια και ημιπάρεση. Περίπου στο 30% των ασθενών παρατηρείται, τυπικά, ετερόπλευρη προοδευτική νευροαισθητήρια βαρηνκοΐα η οποία οφείλεται στην ατροφία της αγγειώδους ταινίας του κοχλίου. (Gettelfinger & Dahl, 2018) (Hamosh, 2016) (Scaglia, 2011)

4.6 ΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΒΑΡΗΚΟΪΑ

Η μη συνδρομική βαρηνκοΐα (NSHL) αποτελεί το 70% των περιπτώσεων βαρηνκοΐας με βασικό αιτιολογικό παράγοντα την γενετική προδιάθεση. Μέχρι σήμερα έχουν συσχετιστεί με την μη συνδρομική βαρηνκοΐα

πάνω από 100 γονίδια, ενώ αποτελεί ενδιαφέρον το γεγονός ότι η συχνότητα των υπεύθυνων γονιδίων για την εμφάνιση μη συνδρομικής βαρηκοΐας διαφέρει μεταξύ των πληθυσμών και εθνικοτήτων. Έχει βρεθεί ότι για το 50% των περιπτώσεων NSHL σε διάφορους πληθυσμούς παγκοσμίως, ευθύνονται παθολογικές παραλλαγές που συμβαίνουν στο γονίδιο *GJB2* (OMIM 121011), οι οποίες προκαλούν κυρίως αυτοσωμικώς υπολειπόμενη βαρηκοΐα (*DFNB1A*) (OMIM 220290). Το *GJB2* είναι ένα μικρό γονίδιο που έχει μέγεθος 5,5 κιλοβάσεις (kb) και εδράζεται στον χρωμοσωμικό τόπο 13q11-12. Στο γονίδιο εντοπίζονται δύο εξόνια, εκ των οποίων μόνο το ένα (εξόνιο 2) περιέχει την κωδική αλληλουχία. Το παραγόμενο mRNA έχει μέγεθος 2,4kb και μεταφράζεται σε μια πρωτεΐνη με 226 αμινοξέα, την κοννεξίνη 26, η οποία είναι μέλος της οικογένειας των κοννεξινών. Οι κοννεξίνες είναι πρωτεΐνες της μεμβράνης με τέσσερις διαμεμβρανικές περιοχές. Έξι αλυσίδες από αυτές τις πρωτεΐνες σχηματίζουν ένα σύμπλοκο (εξαμερές), που ονομάζεται κοννεξόνιο. Δύο εξαμερή στις μεμβράνες παρακείμενων κυττάρων δημιουργούν ένα διακυτταρικό κανάλι, που ονομάζεται χασματοσύνδεσμος (gap junction) και επιτρέπει τη μεταφορά μικρών μορίων και ιόντων μεταξύ των κυττάρων. (Εικόνα 4.7) Εκτός από τα νευροαισθητήρια κύτταρα, η κοννεξίνη 26 σχηματίζει χασματοσυνδέσμους που ενώνουν όλους τους τύπους κυττάρων μέσα στον κοχλία, και είναι απαραίτητη για την διατήρηση υψηλών συγκεντρώσεων ιόντων καλίου (K^+) στην ενδολέμφο, στο έσω ους. Η ηχητική διέγερση των ακουστικών οσταρίων προκαλεί δονήσεις στην έσω λέμφο και έτσι K^+ εισέρχονται στα τριχοειδή κύτταρα. Αυτό έχει ως τελικό αποτέλεσμα την μετατροπή του δονητικού σήματος σε νευρικό σήμα. Το σύστημα αναπαράγεται διατηρώντας την ομοιότητα του έσω ωτός, καθώς τα K^+ απελευθερώνονται από τα τριχοειδή κύτταρα στα υποστηρικτικά κύτταρα και μεταφέρονται από κύτταρο σε κύτταρο μέσω των χασματοσυνδέσμων ώστε να καταλήξουν και πάλι στην έσω λέμφο. Οι ασθενείς με *DFNB1A* είναι στο 99% των περιπτώσεων ομόζυγοι ή σύνθετοι ετεροζυγώτες για τα παθολογικά αλλήλια του γονιδίου *GJB2* και χαρακτηρίζονται από νευροαισθητήριο τύπου απώλεια ακοής, η οποία είναι εμφανής ήδη από τη γέννηση ή εμφανίζεται κατά το προγλωσσικό στάδιο της ανάπτυξης. Η βαρηκοΐα συνήθως δεν είναι προοδευτική και η σοβαρότητά της κυμαίνεται από ήπια έως πολύ σοβαρή. Η φαινοτυπική ετερογένεια που χαρακτηρίζει την συγκεκριμένη κατάσταση, αποδίδεται στο είδος της υπεύθυνης παθολογικής παραλλαγής, σε άλλα γονίδια που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες της ομάδας των κοννεξινών, σε διάφορα γονίδια-τροποποιητές αλλά και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Έχουν αναφερθεί περισσότερες από 90 υπολειπόμενες παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο *GJB2*, οι οποίες αφορούν κυρίως διαγραφές νουκλεοτιδίων. Ωστόσο η παθολογική παραλλαγή 35delG (ή 30delG) που κωδικοποιεί για τη πρωτεΐνη p.Gly12fs εντοπίζεται παγκοσμίως στην πλειοψηφία των περιπτώσεων της *DFNB1A* (75%) στη καυκάσια φυλή και ιδιαίτερα στη μεσόγειο. Η συγκεκριμένη παθολογική παραλλαγή αφορά στη διαγραφή μιας (1) γουανίνης (G) από μια σειρά έξι (6) G που εδράζονται στις θέσεις 30-35 στο γονίδιο *GJB2*. Ορισμένοι αναφέρονται στο διαγεγραμμένο νουκλεοτίδιο ως 30G (το πρώτο από τις 6G), ενώ άλλοι αναφέρονται σε αυτό ως 35G. Αυτή η παθολογική παραλλαγή έχει ως αποτέλεσμα την

αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης της κωδικής περιοχής, οδηγώντας σε πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης, στο δωδέκατο αμινοξύ. Άλλα συχνά υπεύθυνα αλληλία που έχουν εντοπιστεί είναι το c.167delT που συναντάται στους εβραίους Ασκενάζι και το c.235delC που εμφανίζεται συχνά στον ιαπωνικό πληθυσμό. Χάρη στο μικρό μέγεθος του γονιδίου μπορούν να αξιοποιηθούν διάφορες μέθοδοι για την ταυτοποίηση της υπεύθυνης παθολογικής παραλλαγής, όπως αλληλούχηση κατά Sanger, υβριδισμό με ολιγονουκλεοτίδια ανιχνευτές (Allele Specific Oligonucleotide-ASO), μονόκλωνος πολυμορφισμός διαμόρφωσης (Single-stranded conformation polymorphism-SSCP), Ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αποδιατακτικού παράγοντα (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis-DGGE), Υψηλής Απόδοσης Απόδιατακτική Υγρή Χρωματογραφία (Denaturing High-Performance Liquid Chromatography-DHPLC) αλλά και αλληλούχηση νέας γενιάς (WES). Η συχνότητα των φορέων είναι πολύ υψηλή στην Ευρώπη κάτι που θεωρείται ότι οφείλεται στο φαινόμενο του ιδρυτή. Έτσι, η γενετική διαγνωστική είναι απαραίτητη να εφαρμοστεί όχι μόνο σε παιδιά με οικογενειακό ιστορικό βαρηκοΐας αλλά και σε παιδιά που έχουν γονείς με φυσιολογική ακοή (σποραδικές περιπτώσεις). Σε περίπτωση διάγνωσης μιας παθολογικής παραλλαγής στο γονίδιο *GJB2* είναι σημαντικό να παρασχεθεί γενετική συμβουλευτική στις οικογένειες, ούτως ώστε να καταστούν γνωστοί οι αιτιολογικοί παράγοντες, οι τρόποι με τους οποίους μπορεί να βελτιστοποιηθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και η πιθανότητα επανεμφάνισης σε επόμενη κύηση. (Meena & Ayub, 2017) (Kemperman, et al., 2002) (Azadegan-Dehkordi, et al., 2019) (Smith & Jones, 2016) (Anon., 2022) (Hamosh, 2020) (Snoeckx, et al., 2005) (Camp & RJH, n.d.)



Εικόνα 4.7. Σχηματική απεικόνιση ενός χασματοσυνδέσμου. Έξι κοννεξίνες σχηματίζουν ένα κοννεξόνιο. Δύο κοννεξόνια γειτονικών κυττάρων δημιουργούν κανάλια που επιτρέπουν την διακυτταρική μεταφορά μικρών μορίων. (Kemperman, et al., 2002)

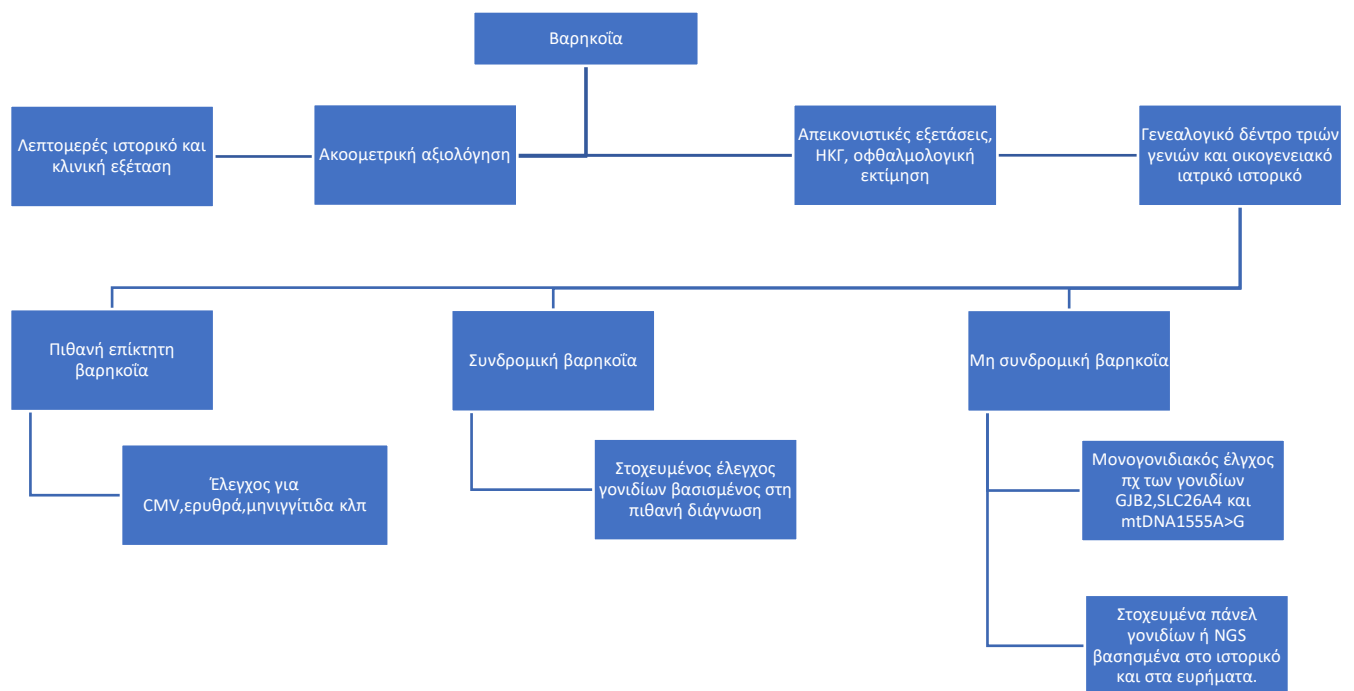
4.7 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ

Η βαρηκοΐα είναι μια από τις πιο συχνές διαταραχές αισθητηριακής επεξεργασίας και φέρει σοβαρές ιατρικές και κοινωνικές συνέπειες, γι' αυτό κρίνεται απαραίτητος ο νεογνικός ακουολογικός έλεγχος (newborn hearing screening) αλλά και ο προληπτικός γενετικός έλεγχος (genetic screening). Οι γενετικοί παράγοντες που ευθύνονται για την απώλεια της ακοής είναι ιδιαίτερα ετερογενείς, ωστόσο η εφαρμογή έγκαιρης γενετικής διαγνωστικής είναι εφικτή και κρίνεται απαραίτητη καθώς προσφέρει προγνωστικές πληροφορίες, καθοδηγεί τη θεραπευτική τακτική και λειτουργεί ως πυλώνας για τη παροχή ακριβούς και εξατομικευμένης γενετικής συμβουλευτικής. Η γενετική διάγνωση μπορεί επίσης να προστατέψει τους ασθενείς από την «διαγνωστική οδύσσεια» αποφεύγοντας τη διενέργεια περιττών και δαπανηρών εξετάσεων. Η σημασία της αιτιολογικής διαγνωστικής τονίζεται στις οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρικής Γενετικής και Γονιδιωματικής (American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG) το 2014 για τη διάγνωση της βαρηκοΐας (Alford, et al., 2014). Το παγκόσμιο πρόγραμμα προληπτικού ακουολογικού ελέγχου στα νεογνά (Universal Newborn Hearing Screening Program - UNHS) υπέδειξε την αυξημένη ανάγκη γενετικής διάγνωσης των περιπτώσεων βαρηκοΐας και σε συνδυασμό με τις πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση των γονιδίων που σχετίζονται με την λειτουργία της ακοής κατέστησε δυνατό τον εντοπισμό της μοριακής βάσης της βαρηκοΐας μέσω ανάλυσης του DNA. Στη συνέχεια, θα αναλυθούν οι τεχνολογικές εξελίξεις στον γενετικό έλεγχο αλλά και οι επι του παρόντος διαθέσιμες πρακτικές για την αναγνώριση γενετικών αιτιολογικών παραγόντων στην κληρονομική βαρηκοΐα (Σχήμα 4.3), σημειώνοντας τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς τους (Πίνακας 4.4). (Božanic Urbancic, et al., 2020) (Yang, et al., 2019)

4.7.1 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Χάρη στα προγράμματα προληπτικού ακουολογικού ελέγχου στα νεογνά η μέση ηλικία διάγνωσης της βαρηκοΐας έχει μειωθεί από την ηλικία των 24-30 μηνών στους 2-3 πρώτους μήνες ζωής, ωστόσο παρουσιάζονται αρκετοί περιορισμοί. Αρχικά, τα περισσότερα προγράμματα ελέγχου εστιάζουν στον εντοπισμό ατόμων που έχουν απώλεια ακοής πάνω από 35dB κι έτσι δεν έχουν τη δυνατότητα να αναγνωρίσουν νεογνά με μικρού ή μεσαίου βαθμού νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Επίσης, σε αρκετές περιπτώσεις τα παιδιά παρουσιάζουν όψιμη εμφάνιση ή προοδευτική νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, συνεπώς κατά τον νεογνικό έλεγχο τα άτομα φαίνεται να έχουν φυσιολογική ακοή. Τέλος, τα περισσότερα προγράμματα που διενεργούνται δεν εστιάζουν στην αιτιολογία που μπορεί να προκαλέσει την βαρηκοΐα, γεγονός που καθιστά δύσκολη την ορθή παρέμβαση και την γενετική συμβουλευτική στην οικογένεια. Εκτιμάται ότι πάνω από τα δύο-τρίτα των προομιλητικών περιπτώσεων νευροαισθητήριας βαρηκοΐας

οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες. Συνεπώς, ο γενετικός έλεγχος στα νεογνά θα μπορούσε να αναδείξει τον κίνδυνο ανάπτυξης βαρηκοΐας στο μέλλον και να βοηθήσει την οικογένεια και το παιδί να αναπτύξει παράλληλες στρατηγικές επικοινωνίας προτού επιδεινωθεί η ακοή. Ακόμη, ο γενετικός έλεγχος μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση νεογνών με ήπια βαρηκοΐα ή εκείνων που βρίσκονται σε κίνδυνο όψιμης ανάπτυξης βαρηκοΐας. Παρά τα οφέλη που μπορεί να έχει η ένταξη του προληπτικού γενετικού ελέγχου στα προγράμματα UNHS, η δυσκολία στην ακριβή ερμηνεία των αποτελεσμάτων, που συναντάται συχνά εξαιτίας της μεγάλης γενετικής ετερογένειας των περιπτώσεων κληρονομικής βαρηκοΐας, μπορεί να οδηγήσει σε νέα ηθικά ζητήματα όπως κίνδυνος στιγματισμού και η πρόκληση υπερβολικού άγχους στην οικογένεια. Εκτός αυτού, δεν είναι δυνατό να προβλεφθεί ο ακριβής γενετικός κίνδυνος ανάπτυξης βαρηκοΐας χρησιμοποιώντας προσυμπτωματικούς ελέγχους που αξιολογούν μόνο μια ομάδα επιλεγμένων γονιδίων. Παρόλα αυτά, καθώς ανακαλύπτονται περισσότερα γονίδια που εμπλέκονται στην απώλεια ακοής και γίνονται γνωστά περισσότερα για την κλινική σημασία των παθολογικών παραλλαγών που ταυτοποιούνται, θα γίνεται όλο και πιο ασφαλής η πρόβλεψη του κινδύνου μελλοντικής απώλειας ακοής στα βρέφη. (Yang, et al., 2019)



Σχήμα 4.3. Γενετική διάγνωση στην απώλεια ακοής. (Alford, et al., 2014)

4.7.2. ΑΛΛΗΛΟΥΧΗΣΗ ΚΑΤΑ SANGER (SANGER SEQUENCING)

Η αλληλούχηση κατά Sanger είναι μια ενζυμική μέθοδος αλληλούχησης με «τερματισμό επιμήκυνσης της αλυσίδας» με τη βοήθεια τροποποιημένων δεοξυνουκλεοτιδίων. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει την αλληλούχηση επιλεγμένων μικρών τμημάτων γενετικού υλικού, έχει εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως. Σταδιακά το κόστος αυτής της μεθόδου έχει μειωθεί σημαντικά, ενώ η τρέχουσα γενιά αυτοματοποιημένων μηχανισμών αλληλούχησης κατά Sanger χρησιμοποιήθηκε για την αλληλούχηση του πρώτου ανθρώπινου γονιδιώματος, και μπορεί να διαβάσει περίπου δύο εκατομμύρια βάσεις την ημέρα. Όσον αφορά την απώλεια ακοής, λόγω του μεγάλου αριθμού αλλά και του μεγάλου μεγέθους των σχετιζόμενων γονιδίων, θα ήταν χρονοβόρο και κοστοβόρο να ελεγχθούν όλα τα πιθανώς υπεύθυνα γονίδια χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο. Ωστόσο, στις περιπτώσεις που η κλινική εικόνα μπορεί να κατευθύνει τη διάγνωση και ο αριθμός των υποψήφιων γονιδίων είναι περιορισμένος, όπως για παράδειγμα ο μονογονιδιακός έλεγχος των συχνότερα εμφανιζόμενων γονιδίων που προκαλεί μη συνδρομική βαρηκοΐα (λ.χ. GJB2, SLC26A4) ή ο έλεγχος για τη παθολογική παραλλαγή mtDNA1555A>G που είναι γνωστό ότι προκαλεί μη συνδρομική βαρηκοΐα στα βρέφη εάν τους χορηγηθούν αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά, τότε η γενετική διάγνωση της βαρηκοΐας μπορεί να επιτευχθεί με αλληλούχηση κατά Sanger. (Yang, et al., 2019) (Alford, et al., 2014)

4.7.3 ΑΛΛΗΛΟΥΧΗΣΗ ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ (NGS)

Η έλευση της NGS, την τελευταία δεκαετία, παρείχε ένα εξαιρετικά ισχυρό εργαλείο στην αναζήτηση γενετικών τόπων. Με την αλληλούχηση νέας γενιάς είναι δυνατή η ταυτόχρονη αλληλούχηση πολύ μεγάλου αριθμού τμημάτων DNA στην ίδια αντίδραση, παράγοντας έτσι τεράστιες ποσότητες δεδομένων απαιτώντας σημαντικά λίγο χρόνο. Η πληρέστερη τεχνική αφορά την αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος (WGS) ενός ατόμου και μπορεί να εντοπίσει παραλλαγές στις εξονικές αλλά και στις μη-κωδικές περιοχές. Επιπλέον, μπορεί να γίνει αλληλούχηση μόνο των εξονίων (WES), δηλαδή των περιοχών μέσα στο γονιδίωμα που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες, η οποία πιστεύεται ότι περιέχει περίπου το 85% των παθολογικών παραλλαγών που μπορεί να οδηγήσουν σε ασθένειες αλλά αποτελεί μόνο το 2% του ανθρώπινου γονιδιώματος. Η πιο εστιασμένη προσέγγιση αφορά τις στοχευμένες ομάδες γονιδίων (Targeted Gene Panel - TGP), οι οποίες μελετούν μόνο μια συγκεκριμένη κορτή γονιδίων. Όσον αφορά την απώλεια ακοής, συχνά προτιμάται η αλληλούχηση ενός πάνελ γονιδίων, κατά την οποία θα αλληλουχηθούν όλα τα γνωστά γονίδια που σχετίζονται με την βαρηκοΐα, τα οποία καταλαμβάνουν μόνο το 0.014% του γονιδιώματος. Η εφαρμογή της NGS στην ταυτοποίηση γονιδίων υπεύθυνων για την νευροαισθητήρια βαρηκοΐα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του διαγνωστικού ποσοστού κατά 40%, ένα ποσοστό το οποίο θα συνεχίσει να αυξάνεται με την ανακάλυψη νέων αιτιολογικών παραγόντων. Η επιλογή της πιο εμπεριστατωμένης γενετικής εξέτασης θα βελτιώσει τις πιθανότητες μιας γενετικής διάγνωσης,

έτσι ώστε να παρέχεται καλύτερη και πιο οικονομική φροντίδα στους ασθενείς. (Alford, et al., 2014) (Yang, et al., 2019)

	TGP	WES	WGS
Στόχος	<200 γονίδια	~2% του γονιδιώματος	Ολόκληρο το γονιδίωμα
Κόστος	Χαμηλό	Μέτριο	Υψηλό
Εντοπισμός παραλλαγών	Εξαρτάται το μέγεθος του πάνελ	~20.000	~4000,000
Πλεονεκτήματα	- Χαμηλό κόστος - Προσαρμόσιμο - Ευκολότερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων	- Μπορεί να εντοπίσει νέες γενετικές αιτίες βαρηκοΐας στις κωδικοποιούσες περιοχές. - Χαμηλό κόστος	- Μπορεί να εντοπίσει νέες γενετικές αιτίες βαρηκοΐας στις κωδικοποιούσες και στις μη κωδικοποιούσες περιοχές - Ανιχνεύει δομικές παραλλαγές

Περιορισμοί	- Απαιτεί συνεχή ενημέρωση καθώς ανακαλύπτονται νέα γονίδια - Οι παραλλαγές περιορίζονται στα προεπιλεγμένα γονίδια. - Δεν μπορεί να ανιχνεύσει δομικές παραλλαγές	- Δεν ανιχνεύει μη κωδικές ή δομικές παραλλαγές	- Υψηλό κόστος - Μεγάλος όγκος δεδομένων και δύσκολη ανάλυση αυτών
--------------------	--	---	---

Πίνακας 4.4. Σύγκριση TPG,WES,WGS (Yang, et al., 2019)

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η απώλεια ακοής αποτελεί μια από τις πιο κοινές διαταραχές αισθητηριακής επεξεργασίας. Περίπου στο 60% των περιπτώσεων, η συγγενής βαρηκοΐα οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες. Η βαρηκοΐα μπορεί να χαρακτηριστεί αγωγήμιου, νευροαισθητήριου ή μικτού τύπου, ανάλογα με τον τόπο που εντοπίζεται η βλάβη στο ανθρώπινο αυτί. Η βαρηκοΐα γενετικής αιτιολογίας συνήθως είναι νευροαισθητήρια και χωρίζεται σε δύο κύριες κατηγορίες: στη μη συνδρομική βαρηκοΐα (NSHL) όπου ο ασθενής δεν εμφανίζει κάποια άλλη κλινική ανωμαλία, και στη συνδρομική βαρηκοΐα, όπου η βαρηκοΐα εμφανίζεται ως μέρος ενός κλινικού συνδρόμου. Η πρόοδος στην ιατρική καθώς και οι ραγδαίες εξελίξεις στη τεχνολογία και τη πληροφορική έχουν καταστήσει δυνατή την έγκαιρη γενετική διάγνωση των παιδιών με βαρηκοΐα. Κρίνεται όμως βαρύνουσα σημασίας η διενέργεια προσυμπτωματικών γενετικών ελέγχων όπως και η έγκαιρη αιτιολογική διάγνωση της απώλειας ακοής, καθώς εξασφαλίζουν την ενωρίς παρέμβαση ώστε να αποφευχθούν οι σημαντικές συνέπειες που μπορεί να προκληθούν στην υγεία αλλά και στην ποιότητα ζωής του παιδιού και της οικογένειάς του. Η αλληλούχηση κατά Sanger και η αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS) χρησιμοποιούνται κυρίως για τον προσδιορισμό των παθολογικών παραλλαγών που συνδέονται με βλάβες στο σύστημα της ακοής. Η γονιδιακή ανάλυση και ο έλεγχος για παθολογικές παραλλαγές μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη φαινοτυπικής-γονοτυπικής συσχέτισης. Με τον εντοπισμό του γενετικού παράγοντα δίνεται η δυνατότητα στη διεπιστημονική ομάδα να παρέχει σε κάθε ασθενή εξατομικευμένη φροντίδα. Ωστόσο, ο αριθμός των γονιδίων που εμπλέκονται στη παθογένεση της βαρηκοΐας είναι πολύ μεγάλος υπάρχουν γονίδια που δεν έχουν ακόμη ανακαλυφθεί και γενετικοί τόποι που είναι δύσκολο μέχρι σήμερα να μελετηθούν. Ακόμη, η φαινοτυπική ετερογένεια μεταξύ των ασθενών με συνδρομική ή μη βαρηκοΐα δυσχεραίνει την διαφοροδιάγνωση αλλά και η γονοτυπική τους ετερογένεια, καθιστούν δύσκολη και ανακριβή την πρόβλεψη της κλινικής πορείας με βάση το γενετικό υπόβαθρο. Συναντώνται και άλλες προκλήσεις σχετικά με την έγκυρη και έγκαιρη αναγνώριση των περιπτώσεων βαρηκοΐας όπως η ηλικία του ασθενούς κατά τη διενέργεια του διαγνωστικού ελέγχου, η ύπαρξη προσυμπτωματικών περιόδων ή υποκλινικών συνδρόμων που μπορεί να περάσουν απαρατήρητα καθώς επίσης και η πλευρικότητα της απώλειας ακοής. Ως εκ τούτου, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια επιπλέον μελετών που θα υποστηρίξουν τις διαγνωστικές μεθόδους, θα καθοδηγήσουν τα προγνωστικά αποτελέσματα και τη γενετική συμβουλευτική με στόχο την βέλτιστη έκβαση των ασθενών και την εξασφάλιση μιας καλής ποιότητας ζωής.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Acke, F. R. E., Dhooge, I. J. M., Malfait, F. & De Leenheer, E. M. R., 2012. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 30 October, p. 7:84.

Agochukwu, N. B., Solomon, B. D. & Muenke, M., 2014. Hearing loss in syndromic craniosynostoses: Otologic manifestations and clinical findings. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 28 September, p. 2037–2047.

Alford, R. L. και συν., 2014. American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *ACMG*, p. 16(4):347–355.

Anon., 2021. *Wikipedia*. [Online]

Available at:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:International_Symbol_for_Deafness.svg#/media/File:International_Symbol_for_Deafness.svg

[Accessed 06 10 2021].

Anon., 2022. *The Connexin-deafness homepage*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <http://perelman.crg.es/deafness/index.php>

[Πρόσβαση 17 April 2022].

Anon., χ.χ. [Ηλεκτρονικό].

Azadegan-Dehkordi, F., Ahmadi, R., Koohiyan, M. & Hashemzadeh-Chaleshtori, M., 2019. Update of spectrum c.35delG and c.-23+1G>A mutations on the GJB2 gene in individuals with autosomal recessive nonsyndromichearing loss. *Annals of Human Genetics*, Jan, p. 83(1):1.

Bocchini, C. A., 2009. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://omim.org/entry/311300?search=otopalatodigital%20syndrome&highlight=%28syndrome%7Csyndromic%29%20otopalatodigital>

[Πρόσβαση 05 02 2022].

Bonnard, Å., Bark, R. & Hederstierna, C., 2018. Clinical update on sensorineural hearing loss in Turner syndrome and the X-chromosome. *WILEY*, 05 12, pp. 1-7.

Božanic Urbancic, N., Battelino, S., Tesovnik, T. & Trebušak Podkrajšek, K., 2020. The Importance of Early Genetic Diagnostics of Hearing Loss in Children. *Medicina*, 14 09.

C. Schmucker, και συν., 2019. Prevalence of hearing loss and use of hearing aids among children and adolescents in Germany: a systematic review.. *BMC Public Health*, 18 September, p. (19)1277.

Camp, V. G. & RJH, . S., χ.χ. <https://hereditaryhearingloss.org/>. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://hereditaryhearingloss.org/>

[Πρόσβαση 28 April 2022].

de Joya, E. M. και συν., 2021. Usher Syndrome in the Inner Ear: Etiologies and Advances in Gene Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 10 April, p. 22(8):3910.

Diramerian, L. G. & Ejaz, S., 2021. *National Center for Biotechnology Information*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549839/>
[Πρόσβαση 18 April 2022].

Drake, R. L., Vogl, W. & Michell, A. W., 2006. ΤΟ ΑΥΤΙ. Στο: Π. Ν. ΣΚΑΝΔΑΛΑΚΗΣ, επιμ. *GRAY'S ANATOMY*. NICOSIA, CYPRUS: BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, pp. 854-865.

Fan , X. και συν., 2019. TCOF1 pathogenic variants identified by Whole-exome sequencing in Chinese Treacher Collins syndrome families and hearing rehabilitation effect.. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, July, p. 15;14(1):178..

Forbes, B. J., 2010. *Congenital craniofacial anomalies*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20634697/>
[Πρόσβαση 2021].

Fulman, S., 2021. *AUDIOLOGY ISLAND*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://audiologyisland.com/blog/what-is-an-audiogram-and-how-to-read-it/>
[Πρόσβαση 6 10 2021].

Gettelfinger, J. D. & Dahl, J. P., 2018. *Syndromic Hearing Loss: A Breaf Review of Common Presentations and Genetics*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5809162/>
[Πρόσβαση 29 10 2021].

Gooch, C., Rudy, N., Smith, R. J. & Robin, N. H., 2021. Genetic testing hearing loss: The challenge of non syndromic mimics. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 16 August.

Graham, J. M., 2018. *Natioanal Organization of Rare Disorders*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/charge-syndrome/>
[Πρόσβαση 15 11 2021].

Green, G. E. και συν., 2014. CHD7 mutations and CHARGE syndrome in semicircular canal dysplasia. *Otol Neurotol* , September, pp. 1466-1470.

Hall, J. E., 2016. Η αίσθηση της ακοής. Στο: Μ. Κουτσιλιέρης, και συν. επιμ. *GUYTON AND HALL ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ*. Mississipp: ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε., pp. 611-614.

Hamosh, A., 2015. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://omim.org/entry/301050>
[Πρόσβαση 05 02 2022].

Hamosh, A., 2016. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]
Available at:
<https://www.omim.org/entry/540000?search=%22melas%20syndrome%22&highlight=%22melas%20%28syndromic%7Csyndrome%29%22>
[Πρόσβαση 2022 03 25].

Hamosh, A., 2018. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://omim.org/entry/154500?search=%22treacher%20collins%22&highlight=%22treacher%20collins%22>

[Πρόσβαση 05 02 2022].

Hamosh, A., 2018. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/166200?search=OSTEIGENESIS%20IMPERFECTA&highlight=imperfecta%20osteigenesi#molecularGenetics>

[Πρόσβαση 11 03 2022].

Hamosh, A., 2018. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/259420?search=OSTEIGENESIS%20IMPERFECTA&highlight=imperfecta%20osteigenesi#molecularGenetics>

[Πρόσβαση 11 03 2022].

Hamosh, A., 2018. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/166220?search=OSTEIGENESIS%20IMPERFECTA&highlight=imperfecta%20osteigenesi#molecularGenetics>

[Πρόσβαση 11 03 2022].

Hamosh, A., 2019. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/188400?search=digeorge&highlight=digeorge>

[Πρόσβαση 10 03 2022].

Hamosh, A., 2019. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/605646>

[Πρόσβαση 14 10 2021].

Hamosh, A., 2020. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/121011?search=GJB2&highlight=gjb2>

[Πρόσβαση 17 April 2022].

Hartz, P. A., 2014. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/312865?search=shox%20gene&highlight=gene%20shox>

[Πρόσβαση 14 03 2022].

Jiramongkolchai, P. και συν., 2016. Prevalence of hearing loss in children with 22q11.2 deletion syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 07 06, pp. 130-133.

Kelly, J., 2016. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/214800?search=CHARGE%20SYNDROMW&highlight=charge%20syndromw>

[Πρόσβαση 04 04 2022].

Kemperman, M. H., Hoefsloot, L. H. & Cremers, C. W. R. J., 2002. Hearing loss and connexin 26. *Journal of the royal society of medicine*, April, pp. 95:171-177.

Kniffin, C. L., 2001. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/116790?search=comt%20digeorge&highlight=comt%20digeorge>
[Πρόσβαση 10 03 2022].

Kniffin, C. L., 2007. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://omim.org/entry/604841?search=stickler&highlight=stickler>

[Πρόσβαση 02 05 2022].

Kniffin, C. L., 2008. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/612247?search=fgfr3&highlight=fgfr3>

[Πρόσβαση 11 03 2022].

Kniffin, C. L., 2016. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/274600?search=pendred&highlight=pendred>

[Πρόσβαση 14 10 2021].

Kniffin, C. L., 2016. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/130650>

[Πρόσβαση 19 03 2022].

Kobylarz, . Z. & Robertson, S., 2020. *National Organization for Rare Disorders (NORD)*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/otopalatodigital-syndrome-type-i-and-ii/>

[Πρόσβαση 05 02 2022].

Lieu, J. E., Kenna, M., Anne, S. & Davidson, L., 20. *Hearing Loss in Children*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: www.jamanetwork.com

[Πρόσβαση 8 10 21].

Lige, B., 2022. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/607542>

[Πρόσβαση 19 03 2022].

Maciel, M., 2021. *National Organization for Rare Disorders (NORD)*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/osteogenesis-imperfecta/>

[Πρόσβαση 11 03 2022].

Mathur, P. & Yang, J., 2016. Usher syndrome: hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim Biophys Acta*, 01 March, p. 1852(3): 406–420.

McKusick, V. A., 2005. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/300082>

[Πρόσβαση 11 03 2022].

McKusick, V. A. & Kniffin, C. L., 2016. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/193500?search=%22waardenburg%20syndrome%22&highlight=%22waar>

denburg%20%28syndromic%7Csyndrome%29%22

[Πρόσβαση 2021].

McKusick, V. A. & Hartz, P. A., 2016. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/602229?search=sox10&highlight=sox10>

[Πρόσβαση 2021].

Meena, R. & Ayub, M., 2017. Genetics of human hereditary hearing impairment. *JOURNAL OF AYUB MEDICAL COLLEGE ABBOTTABAD - PAKISTAN*, pp. 29(4):671-6.

Meena, R. & Ayub, M., 2017. *GENETICS OF HUMAN HEREDITARY HEARING IMPAIRMENT*, s.l.: s.n.

Netter, F. H., 2003. ΟΥΣ. Στο: P. John T. Hansen, επιμ. *ΑΤΛΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ*.

Teterboro, New Jersey: BROKEN HILL Publishers Ltd, p. 87.

Noman, M., Bukhari, . S. A., Tahir, M. & Ali, S., 2020. A comprehensive review on inherited Sensorineural Hearing Loss and their syndromes. *Journal of PeerScientist*, 14 August, p. 3(2): e1000024..

O'Neill, M. J. F., 2005. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/601868?search=DFNA13&highlight=dfna13>

[Πρόσβαση 29 03 2022].

O'Neill, M. J. F., 2006. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/101600?search=%22pfeiffer%20syndrome%22&highlight=%22pfeiffer%20%28syndromic%7Csyndrome%29%22>

[Πρόσβαση 11 03 2022].

O'Neill, M. J. F., 2006. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/220400>

[Πρόσβαση 04 April 2022].

O'Neill, M. J. F., 2011. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/614284?search=%22stickler%20syndrome%22&highlight=%22stickler%20%28syndromic%7Csyndrome%29%22>

[Πρόσβαση 05 04 2022].

O'Neill, M. J. F., 2013. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://omim.org/entry/108300?search=stickler&highlight=stickler>

[Πρόσβαση 05 02 2022].

O'Neill, M. J. F., 2015. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/609706?search=DFNB53&highlight=dfnb53>

[Πρόσβαση 29 03 2022].

O'Neill, M. J. F., 2016. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/123500>

[Πρόσβαση 11 03 2022].

O'Neill, M. J. F., 2022. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/101200?search=%22apert%20syndrome%22&highlight=%22apert%20%28syndromic%7Csyndrome%29%22>

[Πρόσβαση 11 03 2022].

O'Neill, M. J. F., 2022. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/602849?search=muenke%20syndrome&highlight=%28syndrome%7Csyndromic%29%20muenke>

[Πρόσβαση 12 April 2022].

Pillion, J. P., Vernick, D. & Shapiro, J., 2011. Hearing Loss in Osteogenesis Imperfecta: Characteristics and Treatment Considerations. 04 10, pp. 1-6.

Przylepa, K. A., 2001. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/clinicalSynopsis/612347>

[Πρόσβαση 04 April 2022].

Richard JH Smith, M. A. G. M. F., 2021. *Hearing Loss in children: Etiology*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: www.uptodate.com

[Πρόσβαση 06 10 2021].

Rosa , F., Coutinho, M. B., Ferreira, J. P. F. & Sousa, C. A., 2015. Ear malformations, hearing loss and hearing rehabilitation in children with Treacher Collins syndrome. *ELSEVIER*, 25 January.

Scaglia, F., 2011. *National Organization for Rare Disorders*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/melas-syndrome/>

[Πρόσβαση 25 03 2022].

Smith, R. J. & Jones, . M.-K. N., 2016. *GeneReviews*®. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1272/>

[Πρόσβαση 2022 April 16].

Snoeckx, R. L. και συν., 2005. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study.. *American Journal of Human Genetics*, Dec, pp. 77(6):945-57.

Sobreira, N., 2013. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/166210?search=OSTEOGENESIS%20IMPERFECTA&highlight=imperfecta%20osteogenesis#molecularGenetics>

[Πρόσβαση 11 03 2022].

Song, J. και συν., 2015. Hearing loss in Waardenburg syndrome: a systematic review. *CLINICAL GENETICS*, 15 06, p. 416–425.

Song, M. H. και συν., 2013. Mutational Analysis of EYA1, SIX1 and SIX5 Genes and Strategies for Management of Hearing Loss in Patients with BOR/BO Syndrome. *PLoS ONE*, 28 June .

Tranebjærg L, S. R. G. G., 2017. *Jervell and Lange-Nielsen Syndrome*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1405/>

[Πρόσβαση 04 April 2022].

van Ravenswaaij-Arts CM, Meg Hefner, Kim Blake & Donna M Martin, 2020. *GeneReviews*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1117/pdf/Bookshelf_NBK1117.pdf

[Πρόσβαση 04 April 2022].

Vernon, H. J., 2021. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.omim.org/entry/300128?search=kdm6a&highlight=kdm6a>

[Πρόσβαση 30 March 2022].

Wentzensen, I. M., 2014. *OMIM*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.omim.org/entry/614134?search=%22stickler%20syndrome%22&highlight=%22stickler%20%28syndromic%7Csyndrome%29%22>

[Πρόσβαση 05 04 2022].

WHO, 2022. *World Health Organization*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: https://www.who.int/health-topics/hearing-loss#tab=tab_1

[Πρόσβαση 21 April 2022].

Yang, T., Guo, L., Wang, L. & Yu, X., 2019. *Diagnosis, Intervention, and Prevention of Genetic Hearing Loss*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: https://doi.org/10.1007/978-981-13-6123-4_5

[Πρόσβαση 12 10 2021].