مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۴، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۵: ۳۴۷-۳۵۶

● **مقاله مروری** **کد مقاله: ۳۰**

تازه‌های علمی در مداخلات درمانی ناشنوایی ارثی

حسینی برشنه علی ۱
پورمشیر نادیا ۲
دکتر اکرمی سید محمد ۳*

۱- دانشجوی دکترای ژنتیک پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
۲- کارشناس ارشد ژنتیک، دانشگاه زابل
۳- دانشیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی نویسنده مسؤول:** خیابان پورسینا، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ۸۸۹۵۳۰۰۵-۰۲۱

نشانی الکترونیکی:
akramism@tums.ac.ir

چکیده

زمینه: ناشنوایی شایع‌ترین نقص حسی- عصبی در انسان است که بسیار هتروژن بوده و عوامل ژنتیکی، محیطی یا هر دو در بروز آن دخیل می‌باشد. بیش از ۵۰ درصد علل ناشنوایی به عوامل ژنتیکی نسبت داده شده‌اند. مطالعات متعدد تأثیر منفی مداوم ناشنوایی را در ارتباطات و کیفیت زندگی فرد نشان داده‌اند. بنابراین اقدام در راستای بهینه‌سازی عملکرد و حفظ یا بهبود شنوایی امری لازم و ضروری به نظر می‌رسد. در این جهت، پس از ارزیابی ناشنوایی، مداخلاتی صورت می‌گیرند. این مداخلات می‌توانند رفتاری، که شامل غربالگری ژنتیکی افراد و سپس انجام یکسری بایدها و نبایدها در زندگی روزمره باشد و یا می‌توان از ابزارهای شنوایی همچون سمعک و یا کاشت حلزون، بسته به فیزیوپاتولوژی بیماری افراد، استفاده نمود. مداخله‌ی دیگر در این زمینه توسط داروهایی همچون گلوکوکورتیکواستروئیدها و آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشد که در حال حاضر تعدادی از آنها در مرحله‌ی آزمایشات بالینی می‌باشند. مهم‌ترین مداخله، ژن درمانی می‌باشد؛ ژن درمانی روش درمانی امیدبخش است که برای بسیاری از اختلالات ارثی در حال بررسی است. ژن درمانی امکان بازیابی شنوایی با غلبه بر نقص‌های عملکردی ایجاد شده توسط جهش‌های ژنتیکی را دارا می‌باشد. علاوه بر این، ژن درمانی به طور بالقوه می‌تواند برای وادار کردن سلول‌های مویی به بازسازی به وسیله‌ی انتقال ژن‌های ضروری برای تمایز سلول‌های مویی در حلزون گوش، مورد استفاده قرار گیرد. در این راستا، آزمایشات موفقیت‌آمیزی را در مورد ژن‌های GJB۲، VGLUT۳، SLC۲۶A۴، TMC۱، USH۱C انجام داده‌اند.

واژگان کلیدی: ناشنوایی ژنتیکی، مداخلات درمانی

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۲/۲۵ تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۵/۱۰/۱۱

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

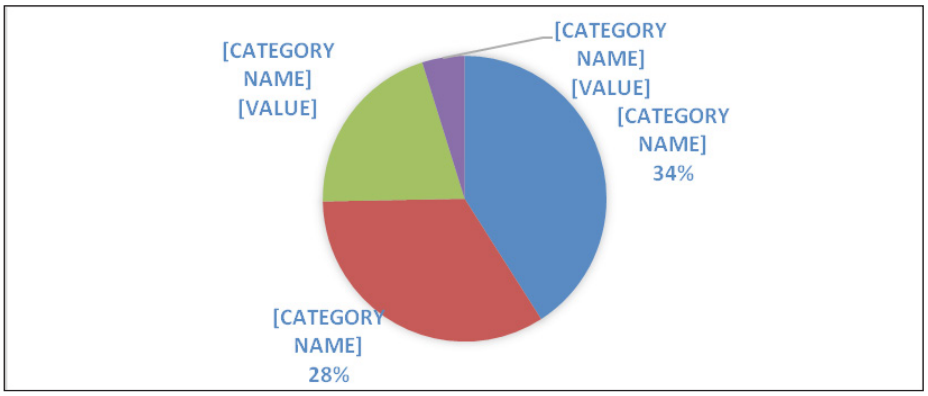
مقدمه

اختلال شـــنوایی حســـی- عصبی یکی از شـــایع‌ترین نقص‌های مادرزادی با شیوع ۱ در ۵۰۰ نوزاد می‌باشد [۱]. این اختلال بسیار هتروژن بوده اســـت [۲]. اختلالات هتروژن بـــه اختلالاتی گفته می‌شـــود که در نتیجه جهش در چنـــد ژن رخ می‌دهد، جهش در هرکدام از این ژن‌ها برای رخداد بیماری کفایت می‌کند (جدول ۱). در مقابل، بیماری‌هایی مانند سرطان و دیابت چند عاملی می‌باشند به ایـــن معنی که بیماری در نتیجه تعامـــل ژنتیک و محیط ایجاد می‌گردد [۳-۴]. همانند دیگر بیماری‌های ژنتیکی جهش در ژن‌ها و تغییرات در توالی‌های خاص مثل ترانســـپوزون‌ها می‌تواند باعث رخداد آن گردد [۵-۶]. مطالعات متعدد، تأثیر منفی مداوم ناشنوایی را در ارتباطات و کیفیت زندگی فرد نشـــان داده‌اند. علاوه بر این، اخیراً نشـــان داده شده است که ناشـــنوایی عامل خطر برای زوال عقل محســـوب می‌شـــود. همچنین این بیماری با کاهش توانایی عملکردی و افزایش مرگ‌ومیر همراه می‌باشد [۷-۱۰].

جدول ۱- شایع‌ترین علل ناشنوایی ارثی

ژن	پروتئین	اسامی دیگر	جهش‌های معمول	ویژگی‌های مرتبط
GJB۲	کانکسین ۲۶	DFNB۱	۳۵delG,M۳۴T, ۱۶۷delT, V۳۷I, ۲۳۵delC	به ندرت بیماری‌های پوستی
SLC۲۶A۴ (PDS)	پندرین	DFNB۴	His۷۲۳Arg, Thr۴۱۶Pro, Leu۲۳۶Pro	بد شکلی گوش خارجی، گواتر یوتیروئید
MT-RNR۱	۱۲S rRNA		A۱۵۵۵G	استعداد ابتلا به آمینوگلیکوزیدها

در مورد سبب شناسی ناشـــنوایی می‌توان گفت که عوامل ژنتیکی نقش کلیدی در اســـتعداد ابتلا به این بیمـــاری را دارند [۱۱-۱۲]. علاوه برآن، علل زیســـت محیطی مانند مصرف سفالوسپورین‌ها، قرار گرفتن در معرض ســـر و صـــدا، عفونت گوش میانی، عوارض هنگام تولد، استفاده از مواد مخدر خاص و پیری نیز باید در نظر قرار گرفته شوند [۱۳-۱۵] (نمودار۱). در مورد ناشنوایی ارثی باید اذعان داشـــت که ممکن اســـت به علت یک جهش در یک ژن واحد رخ دهد (تک ژنی) و یا تعامل ژن‌های متعدد با عوامل محیطی باشـــد [۱۶-۱۹]. شایان ذکر است که نیمی از موارد ناشنوایی با پیشگیری اولیه قابل اجتناب هســـتند. ناشنوایی ارثی ممکن است هر قسمتی را در امتداد مسیر شـــنوایی از جمله: زنجیره‌ی استخوانچه‌ای، غشا تکتوریال، ســـلول‌های مویی، و یا عصب شنوایی را تحت تأثیر قرار دهد. ناشنوایی می‌تواند رســـانا، حسی، و یا ترکیبی از هر دو باشد. ناشنوایی ارثی ممکن است در اوایل رشد فرد، حتی قبل از زبان باز کردن پدیدار شود (پیش گفتاری)، و یا ممکن است در سنین پیری بروز پیدا کند (پیرگوشـــی). از دست دادن شـــنوایی اگر به تنهایی ظاهر شـــود، غیرســـندرمی بوده و یا اگر به صورت بخشی از یک مجموعه مشکلات پزشکی تأثیرگذار بر دیگر اندام‌های بدن ظاهر شود، ســـندرومی می‌باشد [۲۰-۲۱]. گر چه بیش از ۴۰۰ سندرم با این نوع از اختلال شـــنوایی درگیر هســـتند اما اغلب موارد (۷۰٪)، اختلال شنوایی حسی- عصبی، غیرسندرمی می‌باشند [۱] و با توجه به الگوی وراثت به چهار گروه طبقه‌بندی می‌شـــوند؛ الگوی توارث اتوزومی مغلوب (۸۵٪)، اتوزومی غالب (۱۲-۱۵٪)، وابسته به ایکس (۱-۳٪) و وراثت میتوکندریایی (۱٪) [۲۲-۲۵].



نمودار ۱- سبب شناسی و علل ناشنوایی

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

بـــه طور کلی حدود ۷۰ میلیون ناشـــنوا در جهـــان وجود دارند که ۸۴۰۰۰ نفـــر از آنها در ایران زندگـــی می‌کنند [۲۶]. همچنین باید متذکر شـــد که شیوع ناشنوایی در فرزندان حاصل از ازدواج فامیلی ۱۲/۹ درصد گزارش شده است [۲۷-۲۸] و ایران با داشتن میانگین ازدواج خویشـــاوندی بـــه میزان ۳۸/۶ درصـــد و همچنین جمعیت ناهمگون در نتیجه قومیت‌های مختلف، می‌تواند فرصت مناســـبی برای تحقیقات ژنتیکی به خصوص در مورد ناشنوایی غیرسندرمی با الگوی توارث اتوزمی مغلوب (ARNSHL) را فراهم آورد [۲۹-۳۰]. این مطالعات می‌توانند راهگشایی برای روش‌های درمانی این بیماری باشند.

به طور کلی شـــنوایی توســـط ســـلول‌های مویی حسی- حرکتی واقع در گوش داخلی صورت می‌پذیرد. در پستانداران، سلول‌های مذکور در حلزون تنها در طول دوره‌ی کوتاهی از جنینی رشـــد و نمو می‌یابند. بنابراین، اگر این ســـلول‌ها به سبب آسیب و یا روند پیری طبیعی از دست بروند، برای آنها جایگزینی وجود ندارد و در نتیجه از دست دادن این سلول‌ها، سبب بروز اختلال حسی دائمی در شنوایی می‌شـــود [۳۱-۳۴]. شایان ذکر است که آزمایش‌های ژنتیکی پیش از تولد و قبل از لانه گزینی جنین برای این اختلال ژنتیکی فراهم می‌باشـــد که البته مســـائل اخلاقی آن نیز باید مد نظر قرار گیرد [۳۵].

ارزیابی ناشنوایی

در ابتدای امر و قبل از هر گونه مداخله در راســـتای بهبود و درمان، لازم اســـت که نوع و میزان ناشـــنوایی شناســـایی و ارزیابی شود. ارزیابی استاندارد ناشنوایی شـــامل مطالعه تاریخچه پزشکی دقیق فـــرد، معاینه فیزیکی و ادیومتر می‌باشـــد. تصویربرداری با MRI یا سی‌تی‌اســـکن نیز ممکن است برای بسیاری از افراد مفید باشند. با کشـــف ده‌ها مـــورد از ژن‌های غالب و مغلوب برای ناشـــنوایی، آزمایش‌های ژنتیکی در شناســـایی اختصاصـــی بیماری، مؤثر واقع شـــده‌اند. برای همه کودکان با ناشـــنوایی مادرزادی، آزمایش‌های ژنتیکـــی در حال حاضـــر به عنوان روش تشـــخیصی اولیه توصیه می‌شود [۳۶-۳۸].

مداخلات برای بهبود و درمان ناشنوایی ارثی

برای افراد ناشـــنوای ناشـــی از جهش‌هـــای ژنتیکی، دو هدف پزشـــکی خاص وجود دارد: بهینه‌سازی عملکرد و حفظ یا بهبود شـــنوایی. در حالت ایده‌آل، ما این اعمـــال را از طریق درک از علل خاص ناشنوایی، اطلاعات تشخیصی و پیش‌آگهی به دست آورده و با حداقل وقوع عـــوارض جانبی ممکن، انجام می‌دهیم. که این امر به طور خاص می‌تواند به برنامه درمانی فردی منجر شود [۳۹].

مداخلات رفتاری

به خوبی شـــناخته شده اســـت که برخی از افراد به خونریزی‌های گوش در انواع بســـیاری، حساس هستند. اســـاس ژنتیکی برای برخی از این حساســـیت‌ها شناخته شده اســـت. اگر افراد مستعد را شناســـایی کنیم، می‌توانیم تصمیمی منطقـــی برای اجتناب از وقـــوع این بیماری اتخاذ کنیـــم [۴۰،۱۸]. واضح‌ترین اجرای این گونه مداخلـــه، اجتناب از تجمـــع آمینوگلیکوزیدها در افرادی که حامـــل جهـــش A۱۵۵۵G در ژن میتوکندریایی MTRNR۱ بوده‌اند، می‌باشـــد. غربالگری برای این جهـــش در افراد، قبل از ایجاد آمینوگلیکوزیدها می‌تواند منجر به پیشـــگیری از ناشنوایی در بسیاری موارد شـــود. برنامه‌های غربالگری ژنتیکی اکنون در چندین مرکز در سراســـر جهان، آغاز بـــه کار نموده‌اند [۴۱،۲۰]. همچنیـــن بـــرای افراد با جهـــش SLC۲۶A۴، ضربه به ســـر می‌تواند به از دســـت دادن شنوایی منجر شـــود. بنابراین اجتناب از ورزش و ســـایر فعالیت‌هایی که می‌توانند منجر به ضربه به سر شـــوند، توصیه می‌شود. اصلاح رژیم غذایی و افزودن مکمل‌های غنی از آنتی‌اکسیدان‌ها با بهبود شنوایی در ناشنوایی‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد در ارتباط بوده است. مکمل‌های غذایی فلوراید به طور قابل توجهی ناشـــنوایی در ارتباط با اتواسکلروز (یک فرم غالباً ارثی ناشنوایی با علت نامشخص) را کاهش می‌دهد. مکمل غذایی بیوتین دیگر بهبود دهنده‌ی ناشنوایی می‌باشد [۴۲-۴۶].

مداخلات ابزارهای شنوایی

انتخاب‌هـــای درمانی فعلـــی برای بیماران مبتلا به کم شـــنوایی حســـی - عصبی شامل تقویت شـــنوایی و کاشت حلزون شنوایی می‌باشـــد. در حالی که این مداخلات در بســـیاری از موارد مؤثر می‌باشـــند، اما برخـــی از بیماران از لحـــاظ فیزیولوژیک و اثرات روانی اجتماعی ناشنوایی هنوز درگیر هستند [۴۷]. سمعک ممکن اســـت برای بســـیاری از افراد مفید باشـــد. به طور کلی، سمعک نســـبت به کاشـــت حلزون برای افراد با دراجات کم از ناشنوایی بســـیار بهتر می‌باشد. سمعک به طور گســـترده در افراد با جهش در ژن GJB۲، SLC۲۶A۴ و MTRNR۱ و همچنیـــن در

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

بسیاری از انواع دیگر از ناشنوایی ژنتیکی استفاده می‌شود. برای برخی از انواع ناشنوایی ژنتیکی (مانند آنهایی که در ارتباط با اتواسکلروزاند)، استاپدکتومی و یا دیگر جراحی‌های گوش میانی ممکن است مفید واقع شوند. نتایج حاصل از کاشت حلزون ممکن است بسته به علت ژنتیکی ناشنوایی در افراد مختلف، متفاوت باشد. به طور خاص، کودکان با جهش‌های ژن GJB۲ نتایج استثنایی پس از کاشت حلزون نشان داده‌اند. بزرگسالان دارای جهش SLC۲۶A۴ نتایج بسیار خوبی پس از کاشت حلزون نشان داده و اشخاص با جهش MTRNR۱ نیز پاسخ مثبتی به کاشت حلزون داده‌اند؛ با این وجود همه افراد با جهش‌های ژنتیکی به کاشت حلزون واکنش امیدوارکننده‌ای نداده، افراد با جهش CHD۷ عملکرد ضعیفی پس از کاشت حلزون داشته‌اند [۴۷-۵۱].

مداخلات دارویی

گلوکوکورتیکوئید استروئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها که در واقع دسته‌ای از عوامل از بین برنده التهاب هستند، به صورت خوراکی با دوز بالا به عنوان عامل مؤثر برای بهبود برخی از ناشنوایی‌ها معرفی شده‌اند. ناشنوایی ناگهانی همراه با مجرای دهلیزی بزرگ شده، ممکن است با تجویز داروهای استروئیدی بهبود یابد. مکانیزم عملکرد گلوکوکورتیکوئیدها در راستای بهبود شنوایی هنوز شناخته نشده است، اما ممکن است تا حدی به دلیل کاهش التهاب و افزایش مسیرهای بقای سلول؛ از جمله مسیرهایی که در مهار رادیکال‌های آزاد نقش دارند، باشد. دگزامتازون وجیناتون نیز جزء این گروه داروها می‌باشند که در حال حاضر در مرحله‌ی ارزیابی برای درمان ناشنوایی حاد حسی- عصبی می‌باشند [۵۲-۵۵].

آنتی اکسیدان‌ها

مصرف دوزهای بالایی از عناصر کم مصرف غذایی، بررسی پتانسیل آنتی اکسیدان‌ها در بهبود ناشنوایی ارثی را ممکن می‌سازد. استفاده از آنتی اکسیدان در درمان ناشنوایی در مورد جهش در ژن‌های GJB۲، SLC۲۶A۴ و MTRNR۱ به میزان کمی مطالعه شده است؛ لذا مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. طی آزمایشی، اثر یک رژیم غذایی حاوی منیزیم (ACEMg) و مکمل آنتی اکسیدان خوراکی بر روی موش‌های فاقد ژن GJB۲، بررسی شد و موش‌هایی که درمان دریافت کرده بودند، در آستانه شنوایی‌شان بهبود نشان داده و نسبت به گروه شاهد، سلول‌های مویی‌شان حفظ شده بود. در مورد انسان، در گزارش موردی، یک کودک با جهش‌های ژن GJB۲ و ناشنوایی پیشرونده بهبود ناشنوایی خود را با دوزهای بالایی از آنتی اکسیدان‌ها به دست آورد. "Ebselen"، مثالی برای یک ترکیب آنتی‌اکسیدانی ست که حاوی سلنیوم بوده به صورت انتخابی پر اکسیدها را از بین می‌برد؛ همچنین آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز را مهارکرده در نتیجه به عنوان یک عامل ضد التهابی عمل می‌کند. این دارو اگر در مرحله‌ی آزمایشات بالینی مؤثر واقع شود، می‌تواند نامزد قوی برای درمان ناشنوایی ناشی از سر و صدا (NIHL)، باشد [۵۶-۵۹].

مداخلات ژنتیکی

زمانی که برای اولین بار علل ژنتیکی ناشنوایی ارثی مشخص شد، این خوش‌بینی ایجاد شد که امکان ژن درمانی برای اصلاح نواقص ژنتیکی و در نتیجه از بین بردن خطر ناشنوایی وجود دارد؛ اما در این بین، موانع تنظیمی بالایی نیز برای استفاده از ژن درمانی در انسان پس از مشکلات اولیه استفاده از آن وجود دارد [۶۰].

ژن درمانی به معنای وارد کردن مواد ژنتیکی (به عنوان مثال، ساخت cDNA از RNAi، و غیره) به سلول‌های بیمار با امید اعمال اثرات درمانی برای از بین بردن روند بیماری‌ها، می‌باشد. این درحالیست که «ژن درمانی» در نگاه اول ممکن است نشان‌دهنده‌ی اصلاح DNA ژنومی باشد، در صورتی که معمولاً اینگونه نیست. در حال حاضر، روش‌هایی برای ایجاد تغییرات خاص در توالی DNA ژنومی (به نام ویرایش ژنوم) در مدل‌های حیوانی شروع به توسعه یافته و آزمایشاتی که از این روش‌ها در انسان‌ها استفاده می‌کنند، همچنان در حال بررسی و انجام می‌باشند [۶۱]. مفهوم ژن درمانی در انسان برای اولین بار توسط فریدمن و رابلین در سال ۱۹۷۲ پیشنهاد شد [۶۲]. در آن زمان، در مورد ژنوم انسان اطلاعات بسیار کمی شناخته شده بود. در حالی که امروزه، ژنوم انسان توالی یابی شده، و ژن درمانی پیشرفت‌های قابل توجهی در سال‌های اخیر داشته است.

تظاهر ناشنوایی در الگوهای اتوزوم غالب و مغلوب متفاوت است. در ADHL، شروع ناشنوایی اغلب دارای تعویق بوده و این امر دارای روندی تصاعدی خواهد بود. در حالی که در ARHL، شروع ناشنوایی پیش از گفتار و شدیدتر بوده است. در ناشنوایی

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

با الگوی توارثی اتوزومی مغلـوب، جهش‌ها معمولاً از نوع جهش از دسـت دادن عملکرد بوده و در نتیجه محصولات ژن به صورت کاهـش یافته و یا اصلاً محصولی وجود نخواهد داشـت. بنابراین، هـدف ژن درمانـی باید جایگزین کـردن ژن غیـر کارکردی با کپی‌های ژن دارای عملکرد باشد. این در حالیست که در ناشنوایی اتوزومی غالب، نوع جهش‌ها معمولاً جهش به دست آوردن عملکرد یـا جهش منفی غالب بوده، کـه در این حالت محصولات ژن غیر طبیعی بوده و یا با محصـولات ژن طبیعی در تداخل خواهند بود. دراین موارد، هدف ژن درمانی باید خاموش کردن نسـخه جهش یافته از ژن هدف برای بازگرداندن عملکرد طبیعی ژن باشد. اخیراً مطالعـات متعددی داده‌های امیدوارکننده‌ای را در مورد ژن درمانی در مدل‌های حیوانی برای ناشـنوایی ارثی در انسـان، ارائه داده‌اند [۵۰].

پیش از بررسـی این مطالعات لازم به ذکر است که گوش داخلی به دلایل ذیل نامزد خوبی برای ژن درمانی محسـوب می‌شـود: گـوش داخلی از لحاظ آناتومی خود مختار اسـت، بنابراین اجازه می‌دهد که عمل انتقال و تحویل ژن آسـان و مسـتقیم صورت گیرد. ارگانی پر از مایع اسـت که اجازه‌ی انتشار گسترده‌ی انتقال ژنی را می‌دهد. جهش در بیش از ۱۰۰ ژن که سـبب ناشـنوایی می‌شـوند در این ارگان گزارش شده‌اند؛ که اجازه می‌دهد تا تأثیر این جهش‌های ژنتیکی بر سـلول‌های مختلف در گوش داخلی به صورت سـاختاری و فیزیولوژیکی مورد تجزیـه و تحلیل مطالعه قرار گیرد [۶۳].

ژن درمانی در زمان جنینی

هر چند که مرحله‌ی جینی دوره بسـیار پیچیده‌ای از رشد و تکامل اسـت؛ با این وجود این مرحله دوره‌ی ایده‌آلی برای درمان ژنتیکی محسوب می‌شود [۶۴]. ژن درمانی پتانسیل درمان ناشنوایی ارثی را دارد. وکتورهای بسیاری ایجاد شده‌اند که می‌توانند به طور مستقیم در بیان پروتئین مورد نظر در درون گوش مؤثر باشـند. ژن درمانی DNFB، انحطاط عصبی گانگلیون مارپیچی مرتبط با جهش‌های ژن GJB۲ در مدل موش را بهبود بخشیده است [۶۵-۶۶].

Miva و همکاران، موفق شدند از طریق انتقال ژن ترانس یوترین به گوش داخلی جنین موش حال رشد و نمو که فاقد ژن کانکسین ۳۰ اسـت، از بروز فوتیپ ناشنوایی متعاقب جلوگیری کنند. لازم به ذکر است که کانکسـین ۲۶ یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های دخیل در هموسـتاز یون پتاسـیم در بخش حلزون گوش داخلی است و مسـئول ایجاد اتصالات باز بین سلولی اسـت که اجازه انتقال به مولکول‌هـای کوچـک را می‌دهـد [۶۴]. Miva و همکاران به واسـطه الکتروپوریشـن، انتقال ژن Cx۳۰ از موش‌های سویه‌ی وحشـی به داخل وزیکول‌های شـنوایی جنین (otocysts) قبل از زمان شـروع ژن طبیعی، انجـام داده و بیان قوی ژن انتقالی در حلزون گوش در حال رشد و نمو القا شد؛ در نتیجه از ناشنوایی پس از تولد جلوگیری نمودند [۶۵، ۶۹].

ژن درمانی در زمان نوزادی

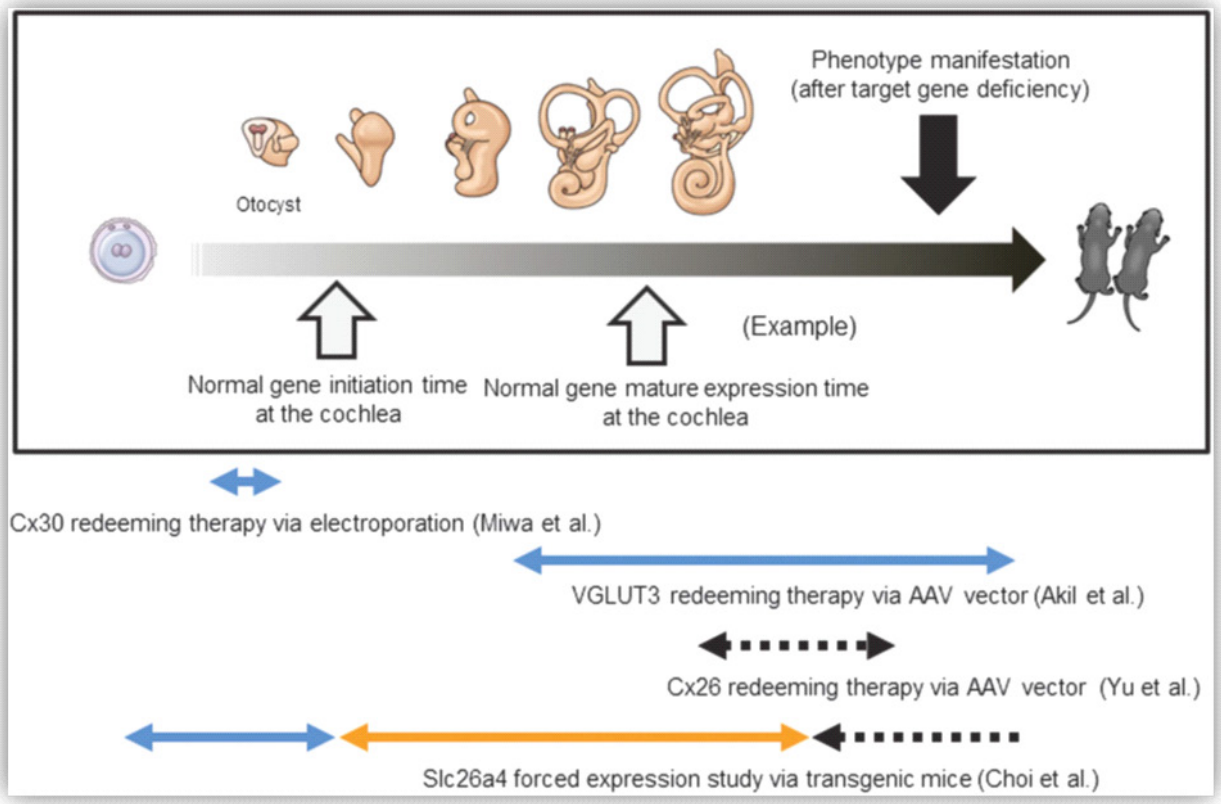
Akil و همکاران، انتقال ژن VGLUT۳ توسـط وکتور وابسته به آدنوویروس سروتیپ یک (AAV۱) از موش‌های گونه وحشی به حلزون گوش موش‌هایی که فاقد این ژن بوده را گزارش کردند و شاهد بهبود قابل توجه عملکرد شنوایی این موش‌ها بودند [۶۹]. شایان ذکر است که کمبود ژن VGLUT۳ باعث بروز ناشنوایی شدید می‌شود که این امر به علت از دست دادن ترشح گلوتامات در سیناپس آوران سلول‌های مویی داخلی (IHCs)، در حلزون گوش می‌باشـد [۷۰]. مطالعه مذکور، زمان انتقال مؤثر ژن برای بازیابی شنوایی در موش‌هایی با کمبود ژن VGLUT۳، پس از بیان ژن در نوع وحشی و همچنین در بازه‌ی زمانی نزدیک و یا پس از شروع فنوتیپ ناشنوایی در موش‌های فاقد ژن اظهار نموده است [۶۹].

اخیـراً نیز بر اسـاس مطالعه‌ی Yu و همـکاران، موش‌هایی که به صورت شـرطی فاقد ژن GJB۲ شـده‌اند، غیر قابل درمان با روش ژن درمانی در مرحله نوزادی توسـط انتقال ژن بر پایه وکتور AAV۱ می‌باشـند؛ که در این آزمایش زمـان انتقال ژن ممکن است پس از بیان کامل ژن طبیعی اما قبل از بروز فنوتیپ ناشنوایی باشد [۷۱].

در مطالعه‌ای دیگـر، Choi و همکاران، روی ژن SLC۲۶A۴ آزمایش انجام داده‌اند که این ژن یک پروتئین گذر غشـایی به نام Pendrin را کـد می‌کند که کلـر و ید را عبور می‌دهد و در غده تیروئید، گوش درونی و کلیه بیان می‌شـود. شـایان ذکر است که جهـش در ژن مذکور پس از ژن GJB۲ به طور قابل ملاحظه‌ای به رخداد ناشنوایی غیر سـندرومی با الگوی وراثتی مغلوب کمک می‌کند [۷۲-۷۳].

Choi و همـکاران گزارش نمودند که بیـان ژن SLC۲۶A۴ پیش از زمان شـروع ژن طبیعی به طور کامل از ناشنوایی متعاقب جلوگیری کرد که البته میزان بیان ژن مذکور پس از زمان شـروع ژن طبیعی کاهش پیدا کرد [۷۲]. (شکل۱)

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]



شکل ۱

جهش‌های ژن TMC۱ نیز مسئول ایجاد ناشنوایی‌های غیر سندرمی اتوزومی غالب و مغلوب، به ترتیب مربوط به دو جایگاه DFNA۳۶ و DFNB۷/۱۱ می‌باشد. پروتئین غشایی حاصل با تشکیل کانال یونی در غشای سلول بستر مناسب را برای عملکرد طبیعی شنوایی ایجاد می‌کند. TMC۱ به طور اختصاصی در سلول‌های مویی اندام کورتی بیان می‌شود و تاکنون ۴۷ جهش در این ژن شناخته شده که تنها هفت مورد آن در خانواده‌های ایرانی گزارش شده است [۷۴].

Askew و همکاران اخیراً مطالعه‌ای در راستای ژن درمانی ژن Tmc۱ انجام داده‌اند. آنها ژن مذکور را به وسیله‌ی وکتور AAV۲/۱ و با استفاده از پروموتر β-اکتین مرغ (Cba)، به عنوان عامل مؤثر برای بیان اگزوژن Tmc۱ در سلول‌هایی مویی گوش در داخل بدن موش‌هایی که دارای جهش در این ژن بوده، وارد کرده و در نهایت بازگشت انتقالات حسی، پاسخ‌های شنوایی ساقه مغز و واکنش‌های سریع به صوت را در موش‌های ناشنوا مشاهده نمودند. این مطالعه، ژن درمانی ژن Tmc۱ و یا ارتولوگ آن یعنی Tmc۲ را به عنوان راهبردی مناسب برای ترمیم شنوایی در بیماران ناشنوای ناشی از جهش در این ژن، اظهار می‌دارد [۷۵]. شکل فوق که نشان‌دهنده‌ی مطالعات مختلف برای درمان ژنتیکی ناشنوایی ناشی از جهش از دست دادن عملکرد، می‌باشد، اذعان می‌دارد که سه نقطه زمانی مهم در این راستا وجود دارد: ۱- نقطه شروع ژن هدف که در آن بیان ژن هدف در افراد طبیعی شروع می‌شود. (زمان شروع ژن نرمال) ۲- نقطه زمانی که در آن بیان ژن طبیعی کامل می‌شود. (زمان بیان کامل ژن طبیعی) ۳- نقطه زمانی که در آن فنوتیپ‌ها از فقدان ژن هدف، شروع به تظاهر می‌یابند. خطوط آبی نشان‌دهنده‌ی بازه‌ی زمانی درمان موفق برای بازیابی عملکرد شنوایی می‌باشند. خط نارنجی دوره‌ی زمانی که درمان تا حدی مؤثر واقع شده است را نشان می‌دهد و خطوط سیاه نقطه‌ای، مدت زمان دوره‌هایی که درمان بی‌اثر بوده است را به نمایش گذارده‌اند [۷۱].

نوعی درمان دیگر در سطح مولکولی، استفاده از تکنولوژی الیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس می‌باشد که این روش برای درمان سندرم آشر که یکی از انواع سندرمی ناشنوایی می‌باشد، استفاده شده است. از ASO برای تصحیح عمل پیرایش ژن USH۱C که دچار جهش شده استفاده می‌شود که در پیرو این عمل پروتئین حاصل از این ژن یعنی هارمونین به صورت کامل ساخته شده و ما شاهد بهبود نسبی ساختار و عملکرد حلزون گوش در موش‌هایی که در این ژن انسانی دچار جهش شده‌اند، خواهیم بود [۷۶].

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

بـــه طور کلی، روش‌هـــای متنوع و ســـودمندی در درمـــان انواع ناشـــنوایی‌های ارثی مطرح می‌باشند، با این وجود جهت بهره‌وری بهتر روش‌های درمانی و درمان و بهبودی مؤثرتر این نوع اختلالات، ارتقای دانش پاتولوژی مولکولی و پاتوژنز اختصاصی ناشنوایی‌های ارثی و همچنین دســـتیابی بـــه تکنولوژی‌های نویـــن و هدفمند درمان‌های مولکولی مثل استفاده از الیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس با هدف درمان‌های اختصاصی تکامل یافته‌اند و امیدواری بیشتری را نسبت به بهبودی این نوع از اختلالات ژنتیکی برانگیخته است.

مراجع

1- Tsuruoka, H., Masuda, S., Ukai, K., et al. (2001). Hearing impairment and quality of life for the elderly in nursing homes. Auris Nasus Larynx, 28, 45–54.

2- Petit C, Levilliers J, Hardelin JP. Molecular genetics of hearing loss. Annu Rev Genet 2001; 35: 589-646.

3- Khoo NK, Shokrgozar MA, Kashani IR, Amanzadeh A, Mostafavi E, Sanati H, Habibi L, Talebi S, Abouzaripour M, Akrami SM. In vitro therapeutic effects of low level laser at mRNA level on the release of skin growth factors from fibroblasts in diabetic mice. Avicenna journal of medical biotechnology. 2014 Apr;6(2):113.

4- Rahimi M, Fayaz S, Fard-Esfahani A, Modarressi MH, Akrami SM, Fard-Esfahani P. The role of Ile-3434Thr XRCC7 gene polymorphism in Differentiated Thyroid Cancer risk in an Iranian population. Iranian biomedical journal. 2012 Oct 1;16(4):218.

5- Karimi, A., Majidzadeh-A, K., Madjd, Z., Akbari, A., Habibi, L., & Akrami, S. M. (2015). Effect of Copper Sulfate on Expression of Endogenous L1 Retrotransposons in HepG2 Cells (Hepatocellular Carcinoma). Biological trace element research, 165(2), 131-134.

6- Vand RF, Raoofian R, Habibi L, Akrami SM, Tabrizi M. Novel trends in genetics: transposable elements and their application in medicine. Archives of Iranian medicine. 2014 Oct;17(10):702-12.

7- Gordon-Salant, S. (2005). Hearing loss and aging: new research findings and clinical implications. J Rehabil Res Dev, 42(4 Suppl 2), 9–24.

8- Mulrow, C. D., Aguilar, C., Endicott, J. E., et al. (1990). Quality-of-life changes and hearing impairment. A randomized trial. Ann Intern Med, 113, 188–194.

9- Carabellese, C., Appollonio, I., Rozzini, R., et al. (1993). Sensory impairment and quality of life in a community elderly population. J Am Geriatr Soc, 41, 401–407.

10- Dalton, D. S., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E., et al. (2003). The impact of hearing loss on quality of life in older adults. Gerontologist, 43, 661–668.

11- Halling, D. C., & Humes, L. E. (2000). Factors affecting the recognition of reverberant speech by elderly listeners. J Speech Lang Hear Res, 43, 414–431.

12- Chia, E. M., Wang, J. J., Rochtchina, E., et al. (2007). Hearing impairment and health-related quality of life: The Blue Mountains Hearing Study. Ear Hear, 28, 187–195

13- Uhlmann, R. F., Larson, E. B., Rees, T. S., et al. (1989). Relationship of hearing impairment to dementia and cognitive dysfunction in older adults. JAMA, 261, 1916–1919.

14- Strawbridge, W. J., Wallhagen, M. I., Shema, S. J., et al. (2000). Negative consequences of hearing impairment in old age: A longitudinal analysis. Gerontologist, 40, 320–326.

15- Barnett, S., & Franks, P. (1999). Deafness and mortality: analyses of linked data from the National Health Interview Survey and National Death Index. Public Health Rep, 114, 330–336.

16- Emonts M, Veenhoven RH, Wiertsema SP, Houwing-Duistermaat JJ, Walraven V, de Groot R,

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

Hermans PW, Sanders EA (2007) Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TNFA, IL6, IL10, and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media. Pediatrics 120(4):814–823

17- Sliwinska-Kowalska M, Pawelczyk M (2013) Contribution of genetic factors to noise-induced hearing loss: a human studies review. Mutat Res 752(1):61–65

18- Konings A, Van Laer L, Van Camp G (2009) Genetic studies on noise-induced hearing loss: a review. Ear Hear 30(2):151–159

19- Rahman S, Ecob R, Costello H, Sweeney MG, Duncan AJ, Pearce K, Strachan D, Forge A, Davis A, Bitner-Glindzicz M (2012) Hearing in 44–45 year olds with m. 1555A>G, a genetic mutation predisposing to aminoglycoside-induced deafness: a population based cohort study. BMJ Open 2:e000411

20- Angeli SI, Bared A, Ouyang X, Du LL, Yan D, Liu XZ (2012) Audioprofi les and antioxidant enzyme genotypes in presbycusis. Laryngoscope 122(11):2539–2542

21- Bovo R, Ciorba A, Martini A (2011) Environmental and genetic factors in age-related hearing impairment. Aging Clin Exp Res 23(1):3–10

22- Abidi O, Boulouiz R, Nahili H, et al. The analysis of three markers flanking GJB2 gene suggests a single origin of the most common 35delG mutation in the Moroccan population. Biochemical and Biophysical Research Communications 2008; 377: 971-4.

23- Yan D, Park HJ, Ouyang X. Evidence of a founder effect for the 235delC mutation of GJB2 (connexin 26) in east Asians. Human Genetics 2003; 114:44-50.

24- Mukherjee M, Phadke SR, Mittal B. Connexin 26 and autosomal recessive non-syndromic hearing loss. Indian Journal of Human Genetics 2003; 9(2):41-50.

25- Hilgert N, Smith RJ, Van Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? Mutat Res. 2009 Mar-Jun; 681(2-3):189-96.

26- Kelley, M. W. (2006). Regulation of cell fate in the sensory epithelia of the inner ear. Nat Rev Neurosci, 7, 837–849.

27- Zakzouk S. Consanguinity and hearing impairment in developing countries: a custom to be discouraged. J Laryngol Otol. 2002 Oct; 116(10): 811-6.

28- Fageeh NA. Prospective study of hearing loss in schools for deaf children in Assir region, Saudi Arabia. West Afr J Med. 2003 Dec; 22(4): 321-3

29- Tabatabaiefar M, Alasti F, Zohour MM, E Shariati L F, GV Farhud DD C, Noori-Daloii M, et al. Genetic Linkage Analysis of 15 DFNB Loci in a Group of Iranian Families with Autosomal Recessive Hearing Loss. Iranian J Publ Health. 2011; 40:1-15

30- Akrami SM. Consanguineous marriage; genetic counseling, culture and religious aspects. Iranian Journal of Pediatrics. 2006;16(3):359-65.

31- White, P. M., Doetzlhofer, A., Lee, Y. S., et al. (2006). Mammalian cochlear supporting cells can divide and trans-differentiate into hair cells. Nature, 441, 984–987.

32- Oshima, K., Grimm, C. M., Corrales, C. E., et al. (2007). Differential distribution of stem cells in the auditory and vestibular organs of the inner ear. J Assoc Res Otolaryngol, 8, 18–31.

33- Kelley, M. W., Driver, E. C., Puligilla, C. (2009). Regulation of cell fate and patterning in the developing mammalian cochlea. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 17, 381–387.

34- Sinkkonen, S. T., Chai, R., Jan, T. A., et al. (2011). Intrinsic regenerative potential of murine cochlear supporting cells. Sci Rep, 1, 26.

35- Bereshneh AH, Nejad AS, Akrami SM. Genetic Counseling and Genetic Tests Ethical Challenges. Journal of Clinical Research & Bioethics. 2015 Jan 1;6(5):1.

36- Chan DK, Schrijver I, Chang KW (2011) Diag-

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

nostic yield in the workup of congenital sensorineural hearing loss is dependent on patient ethnicity. Otol Neurotol 32(1):81–87

37- Hart CK, Choo DI (2013) What is the optimal workup for a child with bilateral sensorineural hearing loss? Laryngoscope 123(4):809–810

38- Shearer AE, Smith RJ (2012) Genetics: advances in genetic testing for deafness. Curr Opin Pediatr 24(6):679

39- Green, G., & Raphael, Y. (2015). Strategies for the Treatment of Hereditary Hearing Loss. In Free Radicals in ENT Pathology (pp. 377-391). Springer International Publishing.

40- Konings A, Van Laer L, Van Camp G (2009) Genetic studies on noise-induced hearing loss: a review. Ear Hear 30(2):151–159

41- Bitner-Glindzicz M, Pembrey M, Duncan A, Heron J, Ring SM, Hall A, Rahman S (2009) Prevalence of mitochondrial 1555A→G mutation in European children. N Engl J Med 360(6):640–642.

42- Gopen Q, Zhou G, Whittemore K, Kenna M (2011) Enlarged vestibular aqueduct: review of controversial aspects. Laryngoscope 121(9):1971–1978

43- Honings J, Pennings RJ, Hoefsloot LH, Joosten F, Cremers CW (2008) Head trauma as eliciting event in transient deterioration of sensorineural hearing loss and vertigo in Pendred/EVA syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra 3(4):177–181

44- Chen W, Campbell C, Green G, Van Den Bogaert K, Komodikis C, Manolidis L, Aconomou E, Kyamides Y, Christodoulou K, Faghel C (2002) Linkage of otosclerosis to a third locus (OTSC3) on human chromosome 6p21.3-22.3. J Med Genet 39(7):473–477

45- Vartiainen E, Vartiainen T (1997) Effect of drinking water fl uoridation on the prevalence of otosclerosis. J Laryngol Otol 111(01):20–22

46- Straussberg R, Saiag E, Harel L, Korman SH, Amir J (2000) Reversible deafness caused by biotinidase deficiency. Pediatr Neurol 23(3):269–270

47- Chien, W. W., Monzack, E. L., McDougald, D. S., & Cunningham, L. L. (2015). Genetherapy for Sensorineural Hearing Loss. Ear and hearing, 36(1), 1-7.

48- Green GE, Scott DA, McDonald JM, Teagle HF, Tomblin BJ, Spencer LJ, Woodworth GG, Knutson JF, Gantz BJ, Sheffield VC (2002) Performance of cochlear implant recipients with GJB2-related deafness. Am J Med Genet 109(3):167–170

49- Hochman JB, Stockley TL, Shipp D, Lin VY, Chen JM, Nedzelski JM (2010) Prevalence of Connexin 26 (GJB2) and Pendred (SLC26A4) mutations in a population of adult cochlear implant candidates. Otol Neurotol 31(6):919–922

50- Sinnathuray A, Raut V, Awa A, Magee A, Toner J (2003) A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss. Otol Neurotol 24(3):418–426

51- Lanson BG, Green JE, Roland JT, Lalwani AK, Waltzman SB (2007) Cochlear implantation in children with CHARGE syndrome: therapeutic decisions and outcomes. Laryngoscope 117(7):1260–1266

52- Lin C-Y, Lin S-L, Kao C-C, Wu J-L (2005) The remediation of hearing deterioration in children with large vestibular aqueduct syndrome. Auris Nasus Larynx 32(2):99–105

53- Himeno C, Komeda M, Izumikawa M, Takemura K, Yagi M, Weiping Y, Doi T, Kuriyama H,

54- Miller JM, Yamashita T (2002) Intra-cochlear administration of dexamethasone attenuates aminoglycoside ototoxicity in the guinea pig. Hear Res 167(1):61–70

55- Trune DR, Kempton JB. Low dose combination steroids control autoimmune mouse hearing loss. J Neuroimmunol 2010; 229(1-2):140—5

56- Thatcher A, Le Prell C, Miller J, Green G (2014) ACEMg supplementation ameliorates progressive Connexin 26 hearing loss in a child. Int J Pediatr

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

Otorhinolaryngol 78(3):563–565.doi: 10.1016/j.ijporl.2013.12.030, Epub 2014 Jan 3

57- Parnham MJ, Kindt S. A novel biologically active seleno-organic compound-III. Effects of PZ 51 (ebselen) on glutathione peroxidase and secretory activities of mouse macrophages. Biochem Pharmacol 1984; 33:3247--50

58- Parnham MJ, Graf E. Seleno-organic compounds and the therapy of hydroperoxide-linked pathological conditions. Biochem Pharmacol 1987; 36:3095--102

59- Masumoto H, Kissner R, Koppenol WH, et al. Kinetic study of the reaction of ebselen with peroxynitrite. FEBS Lett 1996; 398:179—82

60- Ginn SL, Alexander IE, Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J (2013). Genetherapy clinical trials wordwide to 2012-an update. J Gene Med 15(2):65–77

61- Manjunath, N., Yi, G., Dang, Y., et al. (2013). Newer gene editing technologies toward HIV gene therapy. Viruses, 5, 2748–2766.

62- Friedmann, T., & Roblin, R. (1972). Genetherapy for human genetic disease? Science, 175, 949–955.

63- Lenz, D. R., & Avraham, K. B. (2011). Hereditary hearing loss: From human mutation to mechanism. Hear Res, 281, 3–10.

64- Miwa T, Minoda R, Ise M, Yamada T, Yumoto E. Mouse otocyst transuterine gene transfer restores hearing in mice with connexin 30 deletion-associated hearing loss. Mol Ther 2013; 21: 1142–1150

65- Fukui H, Raphael Y (2013) Genetherapy for the inner ear. Hear Res 297:99–105

66- Takada Y, Beyer LA, Swiderski DL, O'Neal AL, Prieskorn DM, Shivatzki S, Avraham KB, Raphael Y (2014) Connexin 26 null mice exhibit spiral ganglion degeneration that can be blocked by BDNF gene therapy. Hear Res 309:124–135

67- Müller, U., & Barr-Gillespie, P. G. (2015). New treatment options for hearing loss. Nature Reviews Drug Discovery, 14(5), 346-365.

68- Minoda, R., Miwa, T., Ise, M., & Takeda, H. (2015). Potential treatments for genetic hearing loss in humans: current conundrums. Gene therapy.

69- Akil O, Seal RP, Burke K, Wang C, Alemi A, During M, et al. Restoration of hearing in the VGLUT3 knockout mouse using virally mediated gene therapy. Neuron 2012; 75: 283–293.

70- Seal RP, Akil O, Yi E, Weber CM, Grant L, Yoo J et al. Sensorineural deafness and seizures in mice lacking vesicular glutamate transporter 3. Neuron 2008; 57: 263–275.

71- Yu Q, Wang Y, Chang Q, Wang J, Gong S, Li H, et al. Virally expressed connexin26 restores gap junction function in the cochlea of conditional Gjb2 knockout mice. Genetherapy 2014; 21: 71–80.

72- Choi BY, Kim HM, Ito T, Lee KY, Li X, Monahan K, et al. Mouse model of enlarged vestibular aqueducts defines temporal requirement of SLC26A4 expression for hearing acquisition. J Clin Invest 2011; 121: 4516–4525.

73- Sadeghi A, Sanati M, Alasti F, Chaleshtori MH, Mahmoudian S, Ataei M. Contribution of GJB2 mutations and Four common DFNB loci in autosomal recessive non-syndromic hearing impairment in Markazi and Qom provinces of Iran. Iran J Biotechnol. 2009;7:108-211.

74- Kawashima, Y., Kurima, K., Pan, B., Griffith, A. J., & Holt, J. R. (2015). Transmembrane channel-like (TMC) genes are required for auditory and vestibular mechanosensation. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 467(1), 85-94.

75- Askew, C., Rochat, C., Pan, B., Asai, Y., Ahmed, H., Child, E., ... &Holt, J. R. (2015). Tmc genetherapy restores auditory function in deaf mice. Science translational medicine, 7(295), 295ra108-295ra108.

76- Lentz, J. J. et al. Rescue of hearing and vestibular function by antisense oligonucleotides in a mouse model of human deafness. Nature Med. 19, 345–350 (2013).

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]