



## تازه‌های علمی در مداخلات درمانی ناشنوایی ارثی

### 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  $GJB2$ ،  $VGLUT3$ ،  $SLC26A4$ ،  $TMC1$ ،  $USH1C$  انجام داده‌اند.

**واژگان کلیدی:** ناشنوایی ژنتیکی، مداخلات درمانی

حسینی برشینه 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 مسؤل: خیابان

پورسینا، گروه ژنتیک، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۵۳۰۰۵

نشانی الکترونیکی:

akramism@tums.ac.ir

مقدمه

به این معنی که بیماری در نتیجه تعامل ژنتیک و محیط ایجاد می‌گردد [۳-۴]. همانند دیگر بیماری‌های ژنتیکی جهش در ژن‌ها و تغییرات در توالی‌های خاص مثل ترانسپوزون‌ها می‌تواند باعث رخداد آن گردد [۵-۶]. مطالعات متعدد، تأثیر منفی مداوم ناشنوایی را در ارتباطات و کیفیت زندگی فرد نشان داده‌اند. علاوه بر این، اخیراً نشان داده شده است که ناشنوایی عامل خطر برای زوال عقل محسوب می‌شود. همچنین این بیماری با کاهش توانایی عملکردی و افزایش مرگ‌ومیر همراه می‌باشد [۷-۱۰].

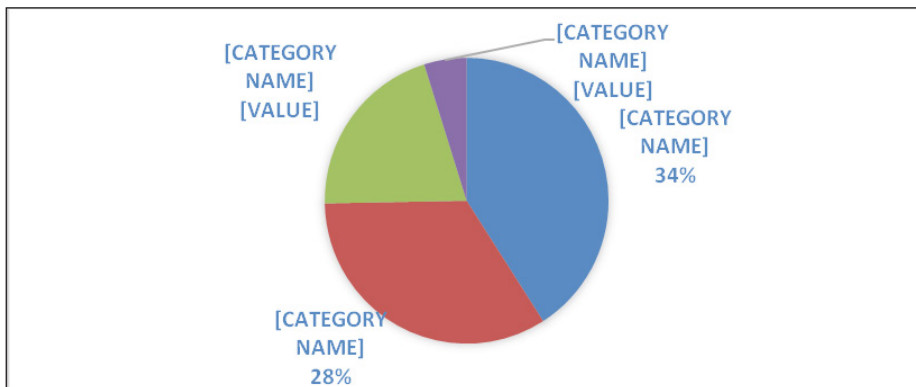
اختلال شنوایی حسی-عصبی یکی از شایع‌ترین نقص‌های مادرزادی با شیوع ۱ در ۵۰۰ نوزاد می‌باشد [۱]. این اختلال بسیار هتروژن بوده است [۲]. اختلالات هتروژن به اختلالاتی گفته می‌شود که در نتیجه جهش در چند ژن رخ می‌دهد، جهش در هر کدام از این ژن‌ها برای رخداد بیماری کفایت می‌کند (جدول ۱). در مقابل، بیماری‌هایی مانند سرطان و دیابت چند عاملی می‌باشند

جدول ۱- شایع‌ترین علل ناشنوایی ارثی

ژن	پروتئین	اسامی دیگر	جهش‌های معمول	ویژگی‌های مرتبط
GJB2	کانکسین ۲۶	DFNB1	35delG, M34T, 167delT, V37I, 235delC	به ندرت بیماری‌های پوستی
SLC26A4 (PDS)	پندرین	DFNB4	His723Arg, Thr416Pro, Leu236Pro	بد شکلی گوش خارجی، گواتر بوتیروئید
MT-RNR1	12S rRNA		A1555G	استعداد ابتلا به آمینوگلیکوزیدها

دهد. ناشنوایی می‌تواند رسانا، حسی، و یا ترکیبی از هر دو باشد. ناشنوایی ارثی ممکن است در اوایل رشد فرد، حتی قبل از زبان باز کردن پدیدار شود (پیش‌گفتاری)، و یا ممکن است در سنین پیری بروز پیدا کند (پیرگوشی). از دست دادن شنوایی اگر به تنهایی ظاهر شود، غیرسندرمی بوده و یا اگر به صورت بخشی از یک مجموعه مشکلات پزشکی تأثیرگذار بر دیگر اندام‌های بدن ظاهر شود، سندرومی می‌باشد [۲۰-۲۱]. گرچه بیش از ۴۰۰ سندرم با این نوع از اختلال شنوایی درگیر هستند اما اغلب موارد (۷۰٪)، اختلال شنوایی حسی-عصبی، غیرسندرمی می‌باشند [۱] و با توجه به الگوی وراثت به چهار گروه طبقه‌بندی می‌شوند: الگوی توارث اتوزومی مغلوب (۸۵٪)، اتوزومی غالب (۱۲-۱۵٪)، وابسته به ایکس (۳-۱٪) و وراثت میتوکندریایی (۱٪) [۲۲-۲۵].

در مورد سبب شناسی ناشنوایی می‌توان گفت که عوامل ژنتیکی نقش کلیدی در استعداد ابتلا به این بیماری را دارند [۱۱-۱۲]. علاوه بر آن، علل زیست محیطی مانند مصرف سفالوسپورین‌ها، قرار گرفتن در معرض سر و صدا، عفونت گوش میانی، عوارض هنگام تولد، استفاده از مواد مخدر خاص و پیری نیز باید در نظر قرار گرفته شوند [۱۳-۱۵] (نمودار ۱). در مورد ناشنوایی ارثی باید اذعان داشت که ممکن است به علت یک جهش در یک ژن واحد رخ دهد (تک ژنی) و یا تعامل ژن‌های متعدد با عوامل محیطی باشد [۱۶-۱۹]. شایان ذکر است که نیمی از موارد ناشنوایی با پیشگیری اولیه قابل اجتناب هستند. ناشنوایی ارثی ممکن است هر قسمتی را در امتداد مسیر شنوایی از جمله: زنجیره‌ی استخوانچه‌ای، غشا تکتوریال، سلول‌های مویی، و یا عصب شنوایی را تحت تأثیر قرار



نمودار ۱- سبب شناسی و علل ناشنوایی



علل خاص ناشنوایی، اطلاعات تشخیصی و پیش‌آگهی به دست آورده و با حداقل وقوع عوارض جانبی ممکن، انجام می‌دهیم. که این امر به طور خاص می‌تواند به برنامه درمانی فردی منجر شود [۳۹].

### مداخلات رفتاری

به خوبی شناخته شده است که برخی از افراد به خونریزی‌های گوش در انواع بسیاری، حساس هستند. اساس ژنتیکی برای برخی از این حساسیت‌ها شناخته شده است. اگر افراد مستعد را شناسایی کنیم، می‌توانیم تصمیمی منطقی برای اجتناب از وقوع این بیماری اتخاذ کنیم [۴۰، ۱۸]. واضح‌ترین اجرای این گونه مداخله، اجتناب از تجمع آمینوگلیکوزیدها در افرادی که حامل جهش  $A1555G$  در ژن میتوکندریایی  $MTRNR1$  بوده‌اند، می‌باشد. غربالگری برای این جهش در افراد، قبل از ایجاد آمینوگلیکوزیدها می‌تواند منجر به پیشگیری از ناشنوایی در بسیاری موارد شود. برنامه‌های غربالگری ژنتیکی اکنون در چندین مرکز در سراسر جهان، آغاز به کار نموده‌اند [۴۱، ۲۰]. همچنین برای افراد با جهش  $SLC26A4$ ، ضربه به سر می‌تواند به از دست دادن شنوایی منجر شود. بنابراین اجتناب از ورزش و سایر فعالیت‌هایی که می‌توانند منجر به ضربه به سر شوند، 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 ناشنوایی 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

انتخاب‌های درمانی فعلی برای بیماران مبتلا به کم شنوایی حسی - عصبی شامل تقویت شنوایی و کاشت حلزون شنوایی می‌باشد. در حالی که این مداخلات در بسیاری از موارد مؤثر می‌باشند، اما برخی از بیماران از لحاظ فیزیولوژیک و اثرات روانی اجتماعی ناشنوایی هنوز درگیر هستند [۴۷]. سمعک ممکن است برای بسیاری از افراد مفید باشد. به طور کلی، سمعک نسبت به کاشت حلزون برای افراد با درجات کم از ناشنوایی بسیار بهتر می‌باشد. سمعک به طور گسترده در افراد با جهش در ژن  $GJB2$ ،  $SLC26A4$  و  $MTRNR1$  و همچنین در

به طور کلی حدود ۷۰ میلیون ناشنوا در جهان وجود دارند که ۸۴۰۰۰ نفر از آنها در ایران زندگی می‌کنند [۲۶]. همچنین باید متذکر شد که شیوع ناشنوایی در فرزندان حاصل از ازدواج فامیلی ۱۲/۹ درصد گزارش شده است [۲۷-۲۸] و ایران با داشتن میانگین ازدواج خویشاوندی به میزان ۳۸/۶ درصد و همچنین جمعیت ناهمگون در نتیجه قومیت‌های مختلف، می‌تواند فرصت مناسبی 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 شنوایی توسط سلول‌های مویی حسی - حرکتی واقع در گوش داخلی صورت می‌پذیرد. در پستانداران، سلول‌های مذکور در حلزون تنها در طول دوره‌ی کوتاهی از جنینی رشد و نمو می‌یابند. بنابراین، اگر این سلول‌ها 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 می‌شود [۳۱-۳۴]. شایان ذکر است که آزمایش‌های ژنتیکی پیش از تولد و قبل از لانه‌گزینی جنین برای این اختلال ژنتیکی فراهم می‌باشد که البته مسائل اخلاقی آن نیز باید مد نظر قرار گیرد [۳۵].

### ارزیابی ناشنوایی

در ابتدای امر و قبل از هر گونه مداخله در راستای بهبود و درمان، لازم است که نوع و میزان ناشنوایی شناسایی و ارزیابی شود. ارزیابی استاندارد ناشنوایی شامل مطالعه تاریخچه پزشکی دقیق فرد، معاینه فیزیکی و ادیومتر می‌باشد. تصویربرداری با MRI یا سی‌تی‌اسکن نیز ممکن است برای بسیاری از افراد مفید باشند. با کشف ده‌ها مورد از ژن‌های غالب و مغلوب برای ناشنوایی، آزمایش‌های ژنتیکی در شناسایی اختصاصی بیماری، مؤثر واقع شده‌اند. برای همه کودکان با ناشنوایی مادرزادی، آزمایش‌های ژنتیکی در حال حاضر به عنوان روش تشخیصی اولیه توصیه می‌شود [۳۶-۳۸].

### مداخلات برای بهبود و درمان ناشنوایی ارثی

برای افراد ناشنوای ناشی از جهش‌های ژنتیکی، دو هدف پزشکی خاص وجود دارد: بهینه‌سازی عملکرد و حفظ یا بهبود شنوایی. در حالت ایده‌آل، ما این اعمال را از طریق درک از

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 GJB2 و ناشنوایی پیشرونده بهبود ناشنوایی خود را با دوزهای بالایی از آنتی‌اکسیدان‌ها به دست آورد. "Ebselen"، مثالی برای یک ترکیب آنتی‌اکسیدانی است که حاوی سلنیوم بوده به صورت انتخابی پر اکسیدها را از بین می‌برد؛ همچنین آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و لیبواکسیژناز را مهار کرده 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

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 GJB2 نتایج استثنایی پس از کاشت حلزون نشان داده‌اند. بزرگسالان دارای جهش SLC26A4 نتایج بسیار خوبی پس از کاشت حلزون نشان داده و اشخاص با جهش MTRNR1 نیز پاسخ مثبتی به کاشت حلزون داده‌اند؛ با این وجود همه افراد با جهش‌های ژنتیکی به کاشت حلزون واکنش امیدوارکننده‌ای نداده، افراد با جهش CHD7 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 مسیری که در مهار رادیکال‌های آزاد نقش دارند، باشد. دگزامتازون و جیناتون نیز جزء این گروه داروها می‌باشند که در حال حاضر در مرحله‌ی ارزیابی برای درمان ناشنوایی حاد حسی-عصبی می‌باشند [۵۲-۵۵].

#### آنتی‌اکسیدان‌ها

مصرف دوزهای بالایی از عناصر کم مصرف غذایی، بررسی پتانسیل آنتی‌اکسیدان‌ها در بهبود ناشنوایی ارثی را ممکن می‌سازد. استفاده از آنتی‌اکسیدان در درمان ناشنوایی در مورد جهش در ژن‌های GJB2، SLC26A4 و MTRNR1 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 آنتی‌اکسیدان خوراکی بر روی موش‌های فاقد ژن GJB2، بررسی شد و موش‌هایی که درمان دریافت



مسئول ایجاد اتصالات باز بین سلولی است که اجازه انتقال به مولکول‌های کوچک را می‌دهد [۶۴]. Miva و همکاران به واسطه الکتروپوریشن، انتقال ژن CX30 از موش‌های سویه‌ی وحشی به داخل وزیکول‌های شنوایی جنین (otocysts) قبل از زمان شروع ژن طبیعی، انجام 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 VGLUT3 توسط وکتور وابسته به آدنوویروس سروتیپ یک (AAV1) 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 VGLUT3 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 می‌باشد [۷۰]. مطالعه مذکور، زمان انتقال مؤثر ژن برای بازیابی شنوایی در موش‌هایی با کمبود ژن VGLUT3، 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]. اخیراً نیز بر اساس مطالعه‌ی Yu و همکاران، موش‌هایی که به صورت شرطی فاقد ژن GJB2 شده‌اند، غیر قابل درمان با روش ژن درمانی در مرحله نوزادی توسط انتقال ژن بر پایه وکتور AAV1 می‌باشند؛ که در این آزمایش زمان انتقال ژن ممکن است پس از بیان کامل ژن طبیعی اما قبل از بروز فنوتیپ ناشنوایی باشد [۷۱].

در مطالعه‌ای دیگر، Choi و همکاران، روی ژن SLC26A4 آزمایش انجام داده‌اند که این ژن یک پروتئین گذر غشایی به نام Pendrin را کد می‌کند که کلر و ید را عبور می‌دهد و در غده تیروئید، گوش درونی و کلیه بیان می‌شود. شایان ذکر است که جهش در ژن مذکور پس از ژن GJB2 به طور قابل ملاحظه‌ای به رخداد ناشنوایی غیر سندرومی با الگوی وراثتی مغلوب کمک می‌کند [۷۲-۷۳].

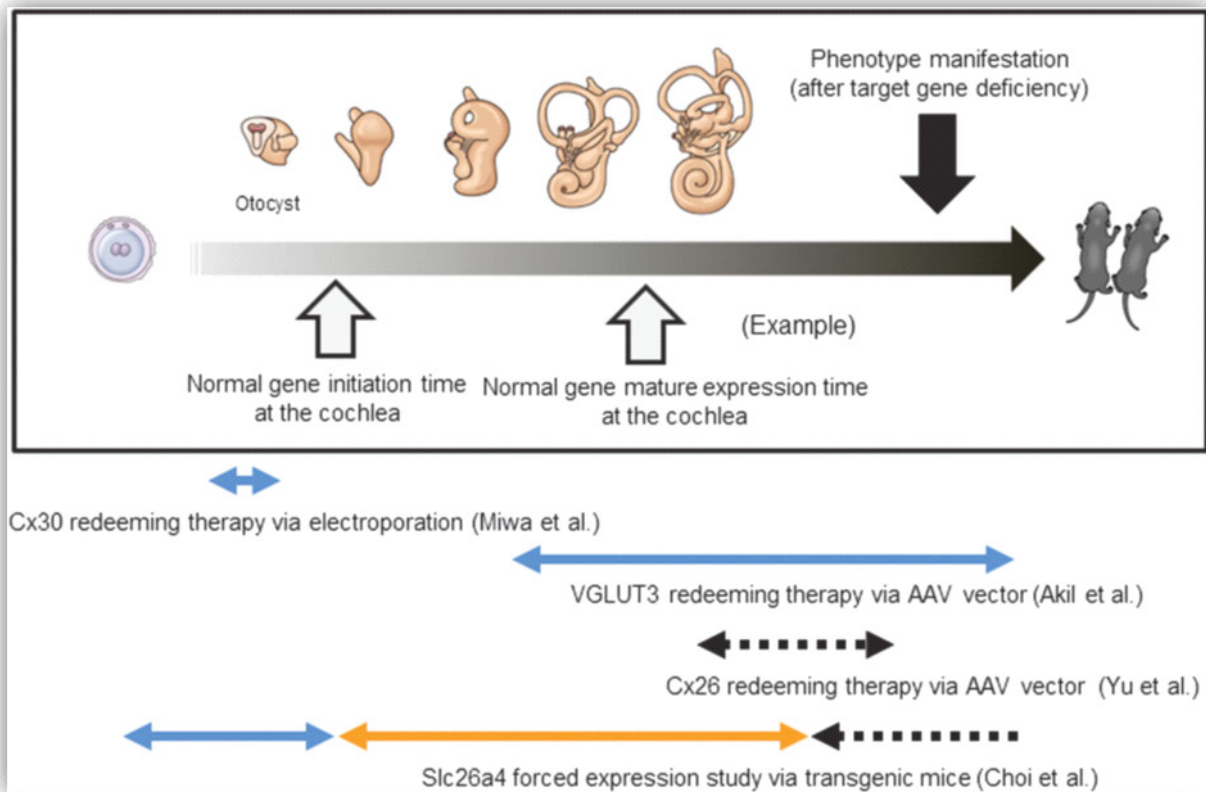
Choi و همکاران گزارش نمودند که بیان ژن SLC26A4 پیش از زمان شروع ژن طبیعی به طور کامل از ناشنوایی متعاقب جلوگیری کرد که البته میزان بیان ژن مذکور پس از زمان شروع ژن طبیعی کاهش پیدا کرد [۷۲]. (شکل ۱)

با الگوی توارثی اتوزومی مغلوب، جهش‌ها معمولاً از نوع جهش از دست دادن عملکرد بوده و در نتیجه محصولات ژن به صورت کاهش یافته و یا اصلاً محصولی وجود نخواهد داشت. بنابراین، هدف ژن درمانی باید جایگزین کردن ژن غیر کارکردی با کپی‌های ژن دارای عملکرد باشد. این در حالیست که در ناشنوایی اتوزومی غالب، نوع جهش‌ها معمولاً جهش به دست آوردن عملکرد یا جهش منفی غالب بوده، که در این حالت محصولات ژن غیر طبیعی بوده و یا با محصولات ژن طبیعی در تداخل خواهند بود. در این موارد، هدف ژن درمانی باید خاموش کردن نسخه جهش یافته از ژن هدف برای بازگرداندن عملکرد طبیعی ژن باشد. اخیراً مطالعات متعددی داده‌های امیدوارکننده‌ای را در مورد ژن درمانی در مدل‌های حیوانی برای ناشنوایی ارثی در انسان، ارائه داده‌اند [۵۰].

پیش از بررسی این مطالعات لازم به ذکر است که گوش داخلی به دلایل ذیل نامزد خوبی برای ژن درمانی محسوب می‌شود: گوش داخلی از لحاظ آناتومی خود مختار است، بنابراین اجازه می‌دهد که عمل انتقال و تحویل ژن آسان و مستقیم صورت گیرد. ارگانی پر از مایع است که اجازه‌ی انتشار گسترده‌ی انتقال ژنی را می‌دهد. جهش در بیش از ۱۰۰ ژن که سبب ناشنوایی می‌شوند در این ارگان گزارش شده‌اند؛ که اجازه می‌دهد تا تأثیر این جهش‌های ژنتیکی بر سلول‌های مختلف در گوش داخلی به صورت ساختاری و فیزیولوژیکی مورد تجزیه و تحلیل مطالعه قرار گیرد [۶۳].

### ژن درمانی در زمان جنینی

هر چند که مرحله‌ی جنینی دوره بسیار پیچیده‌ای از رشد و تکامل است؛ 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 باشند. ژن درمانی DNFB، انحطاط عصبی گانگلیون ماریچی مرتبط با جهش‌های ژن GJB2 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 است، از بروز فنوتیپ ناشنوایی متعاقب جلوگیری کنند. لازم به ذکر است که کانکسین ۲۶ یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های دخیل در هموستاز یون پتاسیم در بخش حلزون گوش داخلی است و



شکل ۱

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 نشان‌دهنده 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 الیگونوکلوئوتیدهای 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 USH1C 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].

جهش‌های ژن TMC1 نیز مسئول ایجاد ناشنوایی‌های غیر سندرمی اتوزومی غالب و مغلوب، به ترتیب مربوط به دو جایگاه DFNA36 و DFNB11 می‌باشد. پروتئین غشایی حاصل با تشکیل کانال یونی در غشای سلول بستر مناسب را برای عملکرد طبیعی شنوایی ایجاد می‌کند. TMC1 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 Tmc1 انجام داده‌اند. آنها ژن مذکور را به وسیله‌ی وکتور AAV2 و با استفاده از پروموتور  $\beta$ -کتین مرغ (Cba)، به عنوان عامل مؤثر برای بیان اگزوژن Tmc1 در سلول‌های 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 Tmc1 و یا ارتولوگ آن یعنی Tmc2 را به عنوان راهبردی مناسب برای ترمیم شنوایی در بیماران ناشنوی ناشی از جهش در این ژن، اظهار می‌دارد [۷۵]. شکل فوق که نشان‌دهنده‌ی مطالعات مختلف برای درمان ژنتیکی

ارثی و همچنین دستیابی به تکنولوژی‌های نوین و هدفمند درمان‌های مولکولی مثل استفاده از الیگنوکلئوتیدهای آنتی‌سنس با هدف درمان‌های اختصاصی تکامل یافته‌اند و امیدواری بیشتری را نسبت به بهبودی این نوع از اختلالات ژنتیکی برانگیخته است.

به طور کلی، روش‌های متنوع و سودمندی در درمان انواع ناشنوایی‌های 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

## 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, Leveilliers 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., Rohtchina, 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,

- 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) Audioprofiles 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, Alašti F, Zohour MM, E Shariati L F, GV Farhud DD C, Noori-Dalooi 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-





- 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 fluoridation 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*

- 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 peroxytrite. *FEBS Lett* 1996; 398:179–82
- 60- Ginn SL, Alexander IE, Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J (2013). Genetherapy clinical trials worldwide 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, Daring 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, Alašti 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).

