

GENETIČKI UZROCI OŠTEĆENJA SLUHA

INGEBORG BARIŠIĆ¹, IVONA SANSOVIĆ², JASNA KNEŽEVIĆ³, JASMINKA PAVELIĆ³

Oštećenje sluha najčešći je osjetni poremećaj koji je genetički vrlo heterogen. Široka primjena sveobuhvatnog novorođenačkog probira slušnog oštećenja djece, uspjeh rane intervencije te brzi napredak u području genetike slušnih oštećenja doveli su do promjena i u kliničkom pristupu u obradi i liječenju djece oštećena sluha. Otkrivanje gena uključenih u nastanak slušnog oštećenja, kao i odgovarajućih mutacija vrlo brzo napreduje. Ovi su geni odgovorni za nastanak ionskih kanala, zjapnih veza, građu staničnog kostura i izvanstaničnog matriksa, a neki reguliraju prepisivanje drugih bjelančevina koje igraju važnu ulogu u razvoju slušnog aparata. Nađeno je da neki geni uzrokuju dominantne i recesivne oblike nesindromske i/ili sindromske gluhoće. Otkriveni su i modificirajući geni koji su nam omogućili dublji uvid u molekulske mehanizme procesa slušanja i slušnog oštećenja. Danas je u kliničkoj praksi moguća genska analiza u nekoliko oblika nasljedne gluhoće, što omogućava specifičnu dijagnozu, otkrivanje nositelja te genetičko savjetovanje. U ovom prikazu dajemo pregled novijih spoznaja o genima uključenim u nastanak oštećenja sluha, njihovoj ekspresiji i ulozi u patofiziologiji gluhoće.

Deskriptori: GLUHOĆA, NASLJEDNO OŠTEĆENJE SLUHA, SINDROMSKA I NESINDROMSKA NAGLUHOST, GENETIČKO TESTIRANJE

UVOD

Oštećenje sluha najčešći je senzorni poremećaj. Umjereno i teže prirođeno slušno oštećenje nalazimo kod 1-2 od 1000 živorođenih, a čak 1 od 300 živorođene djece ima određeni stupanj naglušnosti. Prevalencija raste s dobi, pa se procjenjuje da oko polovice osoba starijih od 80 godina ima oštećen sluh (1, 2). Oštećenje sluha nepovoljno djeluje na razvoj govora i spoznajnih procesa, a u odrasloj dobi može značajno utjecati na rad i društvenu prilagodbu. Stoga su naglušnost i gluhoća važan javnozdravstveni problem, koji se javlja u velikom dijelu opće populacije.

Učestalost prirođenog oštećenja sluha, kao i činjenica da intervencija prije 6. mjeseca života značajno poboljšava adaptaciju osoba oštećenog sluha, potiču nas na to da što ranije i detaljnije pristupimo dijagnostici ovih poremećaja (3,4). Prije uvođenja novorođenačkog probira djece s oštećenjem sluha vrijeme uobičajenog postavljanja dijagnoze bilo je u prosjeku 14-30 mjeseci, što je vrlo kasno ako se želi postići dobra rehabilitacija slušnog oštećenja.

Čimbenici rizika za pojavu oštećenja sluha u novorođenačkoj dobi pomažu u otkrivanju tek polovice slušno oštećene djece (2). Stoga su sveobuhvatni novorođenački probir i rana intervencija postali opće prihvaćeni model otkrivanja i zbrinjavanja djece s ranim oštećenjem sluha. Uvođenjem potrage za djecu oštećena sluha u našim rodilištima, javila se i potreba da se djeca kod kojih se otkrije poremećaj sluha dijagnostički evaluiraju, kako bi se postavljanjem što točnije dijagnoze pomoglo liječenju /rehabilitaciji, a posebno genetičkom informiranju zahvaćenih obitelji.

Etiologija slušnog oštećenja je vrlo raznolika. Više od polovice je

uvjetovano genetičkim čimbenicima, dok se udio vanjskih čimbenika u razvijenim zemljama postupno smanjuje uvođenjem programa cijepljenja i poboljšanjem njege i terapije u novorođenačkoj dobi.

U razvoj slušnog aparata i za održavanje funkcije sluha prema nekim procjenama uključeno je nekoliko stotina gena (5). Oko trećine genetički uvjetovanog oštećenja sluha nalazimo u sklopu različitih sindroma, dok je u dvije trećine gluhoća jedini simptom. Veliki napredak postignut je u nastojanju da se lociraju i otkriju geni odgovorni za nastanak oštećenja sluha (6).

Otkrivene su i mnoge mutacije koje dovode do strukturnog ili funkcijskog oštećenja molekula što ih kodiraju ovi geni, a značajan je napredak napravljen u proučavanju uloge genskih produkata u normalnom i poremećenom procesu prijenosa slušnih signala. Riječ je o transkripcijskim čimbenicima koji upravljaju morfološkim razvojem slušnog aparata, bjelančevinama koje tvore kostur stanice, izvanstanični matriks, zjapne veze kroz koje se odvija promet molekula, itd.

¹ Referentni centar za praćenje kongenitalnih anomalija RH
Klinika za dječje bolesti Zagreb

² Referentni centar za praćenje kongenitalnih anomalija RH,
Klinika za dječje bolesti Zagreb

³ Zavod za molekularnu medicinu
Institut Ruđer Bošković, Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Ingeborg Barišić
Referentni centar za praćenje kongenitalnih anomalija RH
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16
E-mail: ingeborg.barisic@kdb.hr

Tablica 1.

Najčešći sindromi praćeni oštećenjem sluha - način nasljeđivanja, gen i tip molekule koju kodira, te kliničko očitovanje.

Table 1

Frequent syndroms accompanied with hearing impairment - inheritance, gene and coding molecule, and clinical symptoms.

| Sindrom | Nasljeđivanje | Gen | Genski produkt | Klinička slika |
|-------------------------------------|---------------|------------------------------|--------------------------------------|--|
| Alportov | X-dom AR | COL4A5 COL4A3/ COL4A4 | strukturni kolagen | glomerulonefritis, bilateralno progresivno oštećenje sluha (anomalije vanjskog, srednjeg i unutarnjeg uha) rjeđe defekti leće, retinopatija, trombocitopenija |
| Branchio-oto-renalni | AD | EYA1 | transkripcijski aktivator | branhijalni rascjep (fistula, cista), anomalije vanjskog i unutarnjeg uha, provodna (30%), zamjedbena (20%), miješana (50%) naglušost, malformacije bubrega |
| Barakat | AD | GATA3 | transkripcijski čimbenik | hipoparatiroidizam, renalna displazija ili hipoplazija, bilateralno simetrično i neprogresivno oštećenje sluha |
| Neurofibromatoza tip2 | AD | Merlin | | akustični neuromi |
| Stickler (aftrooftalmopatija) | AD | COL2A1 COL11A1 COL11A2 | strukturni kolagen | marfanoidni habitus, miopija, artropatija, hipoplazija srednjeg dijela lica, Pierre Robin sekvenca, progresivna sensorineuralna gluhoća |
| Treacher Collins | AD | TCOF | transportni protein | antimongoloidno položeni očni rasporci, kolobom donjega kapka, malformacija vanjskog uha sa ili bez atrezije/stenoze zvukovoda i zahvaćanja srednjeg uha, kožni privjesci, hipoplazija mandibule |
| Waardenburg tip I. | AD | PAX3 | transkripcijski čimbenik | Poremećaj pigmentacije kose, kože i očiju (polioza, heterokromija irisa), telekantus, sinofris, hipoplastična nosna krila. Unilateralna ili bilateralna gluhoća |
| Waardenburg tip II. | AD | MITF i dr. | transkripcijski čimbenik | Poremećaj pigmentacije kose, kože i očiju. Nema distopije kantusa Gluhoća u 40% slučajeva, unilateralna ili bilateralna |
| Waardenburg tip III. | AD | PAX3 | transkripcijski čimbenik | Klinička slika kao u tipu 1 uz abnormalnosti udova |
| Waardenburg tip IV. | AD | EDN3, EDNRB SOX10 | endotelin ligand i receptor | Poremećaj pigmentacije kose, kože i očiju, M. Hirschprung. |
| Bartter | AR | BSND | kloridni kanal | hipokalemična, hipokloremična alkalozna, nenapredovanje, gluhoća |
| Jervell & Lange-Nielsen | AR | KCNQ1, KCNE1 | ionski kanali | teška prirođena naglušost, sinkopa/iznenadna smrt, EKG: produžen QT interval |
| Pendredov sindrom | AR | SLC26A4 | anionski nosač | struma (50% hipotireoza), umjereno do teška zamjedbena naglušost (15% progresivna), displazija Mondini i proširenje vestibularnog akvedukta |
| Renalna tubularna acidoza i gluhoća | AR | ATPB6B1 | ionska pumpa | distalna renalna tubularna acidoza, progresivno teško oštećenje sluha uz proširenje vestibularnog akvedukta |
| Usher tip 1B | AR | MYO7A | motorna molekula | teško prirođeno oštećenje sluha, pigmentni retinitis, odsutnost vestibularnog refleksa |
| Usher tip 1C | AR | USH1C | protein PDZ domene | teško prirođeno oštećenje sluha, pigmentni retinitis, odsutnost vestibularnog refleksa |
| Usher tip 1D | AR | CVDH23 | cadherin | teško prirođeno oštećenje sluha, pigmentni retinitis, varijabilna vestibularna funkcija |
| Usher tip 1E | AR | PCD15 | protocadherin | teško prirođeno oštećenje sluha, pigmentni retinitis, odsutnost vestibularnog refleksa |
| Usher tip 2A | AR | USH2A | bjelančevina izvanstaničnog matriksa | umjerena do teška naglušost, pigmentni retinitis, normalna vestibularna funkcija |
| Usher tip 3 | AR | USH3A | transmembranski protein | progresivna zamjedbena gluhoća, retinitis pigmentosa, normalna ili odsutna vestibularna funkcija, |
| Norrijeva bolest | X-rec | NDP | protein ekstracelularnog matriksa | pseudotumor, ablacija mrežnice i sljepoća, u nekih progresivno duševno zaostajanje i progresivno oštećenje sluha |

Nove spoznaje u području molekulske genetike razvoja i funkcioniranja slušnog aparata dovele su do razvoja dijagnostičkih testova, te otvorile nove mogućnosti liječenja i prevencije slušnog oštećenja. (7-9). Cilj ovog rada je prikaz suvremenih spoznaja

iz područja genetike slušnog oštećenja, te njihove primjene u kliničkoj praksi u obradi djece s oštećenjem sluha.

OŠTEĆENJE SLUHA U SKLOPU SINDROMSKIH POREMEĆAJA

Poznato je više stotina sindroma kod kojih se kao simptom javlja gluhoća koja može biti zamjedbena, provodna ili kombinirana. Uz oštećenje sluha obično nalazimo pridružene dismofrične crte koje su posebno izražene u kraniofacijalnom području, poremećaje

pigmentacije, koštane displazije i dizostoze, te malformacije ili poremećaje funkcije pojedinih organa i organskih sustava. Prisutnost ovih simptoma te specifičnih dijagnostičkih testova često omogućava postavljanje točne dijagnoze.

Etiologija sindromskog oštećenja sluha je heterogena. Osobe s kromosomskim aberacijama uz ostale simptome nerijetko imaju i oštećenje sluha. Čak oko polovice djece s trisomijom 21 ima pretežno provodno, dijelom prirođeno, a dijelom i stečeno slušno oštećenje. I mnogi drugi kromosomski sindromi, primjerice del 22q11.2, praćeni su oštećenjem sluha. Dio sindroma kod kojih se javljaju naglušost ili gluhoća je monogeniski, dok je dio sindroma uzrokovan multifaktorski, tj. kombinacijom učinka više gena i vanjskih čimbenika, što zajedno dovodi do specifičnog obrasca poremećaja razvoja embrija. Dok su geni koji uzrokuju rijetke sindrome s oštećenjem sluha, kao i oni koji sudjeluju u etiopatogenezi multifaktorski uvjetovanih sindroma još uglavnom nepoznati, kod češćih monogeniskih sindroma koji su praćeni slušnim oštećenjem geni i mutacije odgovorni za pojavu određenih simptoma većinom su locirani i identificirani. U Tablici 1. prikazani su neki od poznatih sindroma/bolesti u sklopu kojih se javlja oštećenje sluha, način nasljeđivanja, geni u kojima dolazi do mutacije kao i molekule koje kodiraju. Mnogi od navedenih gena mogu uzrokovati i nesindromske oblike slušnog oštećenja. Prisutna je i lokusna i alelna heterogenost, tj. isti oblik sindromske gluhoće mogu uzrokovati geni na različitim lokusima, a mutacije u istom lokusu mogu uzrokovati varijabilnu kliničku ekspresiju.

Vrlo je važno da se u slučaju sindromskog oštećenja ne propusti postaviti točna dijagnoza, jer se pojedinac/obitelj može pratiti s obzirom na moguća pridružena stanja i njihove komplikacije (npr. oštećenje bubrega ili očne pozadine). Uz to će u najvećem broju slučajeva biti olakšano genetičko savjetovanje, jer je poznat obrazac nasljeđivanja, a u nekim slučajevima je moguće i molekulsko testiranje. Premda se sindromi često očituju jasnom

kliničkom slikom, ona može biti blaga ili nespecifična, te postavljanje dijagnoze zahtijeva detaljnu obiteljsku anamnezu, pregled iskusnog liječnika, detaljnu evaluaciju sluha i vestibularne funkcije, te po potrebi širu obradu.

NESINDROMSKO OŠTEĆENJE SLUHA

Oko dvije trećine prirođenog oštećenja sluha je nesindromsko, tj. gluhoća se javlja kao izoliran simptom. Nesindromsko oštećenje sluha je u pravilu zamjedbeno, a nasljeđuje se u oko 80% slučajeva autosomno recesivno, u oko 18% autosomno dominantno, a oko 2% pripada X-vezanom i mitohondrijskom tipu nasljeđivanja. Može se reći da su autosomno recesivni oblici gluhoće obično teži i prelingvalni, tj. da se dijagnosticiraju prije razvoja govora, dok su autosomno dominantni oblici obično blaži, postlingvalni i progresivni. Ipak neki recesivni geni mogu uzrokovati gluhoću koja se javlja kasnije (DFNB2 - *MYO-7A*; DFNB8/10 - *TMPRSS3*; DFNB16 - *STRC*) a neki dominantni gluhoću koja se javlja u prelingvalnoj fazi (DFNA3 i DFNA8/12). Premda je nesindromsko oštećenje sluha u pravilu monogenско, u nekim je slučajevima potrebno djelovanje drugih, tzv. *modificirajućih gena*, kako bi se očitivali simptomi, pa ukupna genetička osnova i vanjski čimbenici utječu na varijabilnost kliničke prezentacije, pogotovu u slučajevima gluhoće koja nastaje u kasnijoj životnoj dobi (10). Poteškoće u analizi nesindromske gluhoće uzrokovane su izrazitom genskom heterogenošću, pri čemu isti ili vrlo sličan klinički fenotip uzrokuje velik broj različitih gena.

Premda u ovu skupinu pripadaju slučajevi u kojima je gluhoća izoliran simptom, u nekim oblicima uz oštećenje sluha nalazimo i druge promjene, kao proširenje vestibularnog akvedukta (DFNB4 - *SLC26A4*), neuropatiju slušnog živca (DFNB9 - *OTOF*), ili vestibularne simptome (DFNB2 - *MYO7A*, DFNB4 - *SLC26A4* i DFNB12 - *CDH23*). Za mnoge je gene utvrđeno da ovisno o tipu mutacije mogu uzrokovati dominantno i recesivno nasljednu gluhoću ili/i sindromsku i nesindromsku gluhoću, što otežava

genetičku informaciju u zahvaćenim obiteljima. Stoga je gene uključene u patogenezu oštećenja sluha bolje promatrati kroz prizmu njihove funkcije u procesu slušanja.

GENI KOJI SUDJELUJU U HOMEOSTAZI IONA

Premda u etiologiji slušnog oštećenja postoji velika genska heterogenost, posve je neočekivano utvrđeno da su mutacije u samo jednom lokusu, DFNB1 (13q12) uzrok čak polovice svih autosomno recesivno nasljednih nesindromskih oštećenja sluha (11). Gen DFNB1 (*GJB2* - gap junction protein B) kodira bjelančevinu connexin 26 (*Cx26*) koji je sastavni dio tzv. zjapnih veza. Zjapna veza je međustanični kanal koji se sastoji od dva connexona, koji se pak sastoje od šest podjedinica koje nazivamo connexinima. Connexoni susjednih stanica kovalentno se vežu stvarajući međustanične kanale. Nakon zvučne stimulacije osjetnih dlakavih stanica zjapne veze omogućavaju recikliranje iona kalija od baze dlakavih stanica preko potpornih stanica i fibroblasta do strije vascularis, odakle se posebnim kanalima kalij ponovo izbacuje u endolimfu. Ukoliko nema recikliranja kalijevih iona, postoji mogućnost da se njihovim viškom oštećuje funkcija dlakavih stanica koje su svojim bazalnim dijelom uronjene u perilimfu.

Mutacije u genu za connexin 26 dovode do poremećaja u međustaničnoj komunikaciji putem zjapnih veza, dovodeći do poremećaja oblikovanja hemikanala i prometa bjelančevina (12). Većina je mutacija smještena u unutarstaničnoj i izvanstaničnim petljama, te u drugoj domeni unutar opne, a na temelju njihovog djelovanja možemo ih razvrstati u tri kategorije. Prva skupina mutacija utječe na prikupljanje bjelančevine, druga skupina utječe na prijenos bjelančevine i njenu ugradnju u membranu, dok treća skupina stvara naizgled normalne connexine koji su ugrađeni u membranu, ali koji ne mogu obavljati svoju funkciju staničnog povezivanja (13).

Opisano je oko stotinjak mutacija u genu *GJB2*, a one pokazuju

regionalnu/etničku raspodjelu (14). U europskoj i američkoj populaciji najčešća je mutacija 35delG, koja je odgovorna za oko 70% DFNB1 gluhoće. Učestalost nositelja ove mutacije posebno je velika u Južnoj Europi (1:35). U nama susjednim zemljama nalazi se relativno često. Gualandi i sur. našli su da je ukupna prevalencija ove mutacije u talijanskoj populaciji 26,5%. Prisutna je u 22,1% kromosoma u sporadičnim slučajevima gluhoće, te u 39,4% nasljednih, a najviše je bila prisutna uz pseudodominantan obrazac nasljeđivanja (44,4%) (15). U austrijskoj populaciji 35delG nađena je u 30,4% nasljednih i u 27,5% sporadičnih slučajeva slušnog oštećenja, a vrlo je česta i u njemačkoj, mađarskoj i grčkoj populaciji (16-19).

U drugim populacijama prevladavaju druge mutacije kao što su 167delT kod Židova ili 235del C u Aziji (20-22). Opisane su mutacije GJB2 koje uzrokuju autosomno dominantan gubitak sluha (W44C, R75W, R184Q, C202F) (23, 24). Mutacija M34T isprva je opisana kao uzrok dominantno nasljedne gluhoće (DFNA3), no kasnija ispitivanja utvrdila su da je njena prevalencija u općoj populaciji relativno visoka, da su heterozigoti u pravilu urednog sluha, te da je riječ o populacijskoj varijanti ili da je za pojavu gluhoće potreban još neki drugi otonac, somatska mutacija i sl. (25). S obzirom na navedena opažanja, analizu 35delG mutacije treba napraviti i u slučajevima kad heredogram govori za dominantan tip nasljeđivanja, pa i onda kad se anamnestički identificiraju mogući vanjski čimbenici koji su mogli pogodovati oštećenju sluha (15).

Mutacije gena *GJB2* na oba alela u pravilu su povezane sa značajnim prelingvalnim gubitkom sluha, a kod trećine gluhoća ima progresivan tijek (26). Heterozigoti imaju oštećenje sluha varijabilne težine. S obzirom na inter- i intrafamilijarnu varijabilnost, pretpostavlja se djelovanje modificirajućih gena koji konačno oblikuju kliničku sliku, potičući ili suprimirajući djelovanje primarnih mutacija. Drži se da bi to mogli biti geni koji uvjetuju nastanak drugih connexina. Naime, osim *GJB2*, nađeni su i drugi geni (*GJB3* - connexin 30, *GJB6* - connexin 31 i *GJA1*) koji sudjeluju u

građi zjapnih veza, tj. reguliraju recikliranje iona kalija. Mutacije u *GJB3* i *GJB6* također mogu uzrokovati naglušost, i to smanjenjem endokohlearnog potencijala, te apoptozom osjetnog epitela koja je vjerojatno uzrokovana izvanstaničnim nakupljanjem kalijevih iona oko dlakavih stanica, što dovodi do kronične depolarizacije stanične membrane (27).

Gluhoća uzrokovana mutacijama u genu *GJB2* nije povezana s poremećajem vestibularne funkcije, kao ni s poremećajima u građi temporalne kosti. Ispitivanja su pokazala da djeca s mutacijama u genu *GJB2* imaju dobro očuvane spoznajne funkcije (28). Neke osobe s mutacijama u genu *GJB2* uz oštećenje sluha imaju i dodatne simptome, uključujući i kožne, kao što su keratodermija (D66H), difuzna hiperkeratoza (R75W) i palmoplantarna keratodermija (G59A i delE42), što odražava širu ulogu connexina u ljudskom organizmu (29).

Kodirajuća regija gena *GJB2* je mala pa ga to čini pogodnim za analizu. Probir na najčešće mutacije u genu *GJB2* već se uvriježio u kliničkoj praksi mnogih centara. Povezivanjem novorođenačkog probira s analizom genskih mutacija u genu *GBJ2* može se postaviti točna dijagnoza u oko polovice novorođenčadi s teškim oštećenjem sluha, a za to se može kao neinvanzivna primijeniti metoda uzimanja uzorka brisa sluznice usne šupljine (30, 31).

Dok su zjapne veze neselektivne, ionski kanali selektivno propuštaju određene ione. Tako gen *KCNQ4* kodira kanal kojim prolaze kalijevi ioni iz dlakavih stanica u okolne stanice, a njegove mutacije uzrokuju autosomno dominantno nesindromsko oštećenje sluha (DFNA2). Za oštećenje sluha posebno su zanimljivi geni *KCNQ1* ili *KCNE1*, koji su odgovorni za sintezu α i β podjedinica bjelančevina što sudjeluju u izgradnji kanala kroz koje prolaze kalijevi ioni a povezani su s Jervellovim i Lange-Nielsenovim sindromom, recesivnom bolešću kod koje se uz gluhoću javlja i poremećaj srčanog ritma koji može dovesti do iznenadne smrti. U homozigotnom obliku mutacije u ovim genima dovode do poremećaja prometa iona kalija u stanicu i iz stanice te njihov prijelaz u endolimfu. Abnormalnosti

električnog potencijala dlakavih stanica koje nastaju kao posljedica ovih elektrolitskih promjena mijenjaju fiziologiju prijenosa zvuka i dovode do oštećenja sluha i do poremećaja provodljivosti srčanog mišića u Jervellovom i de Lange-Nielsenovom i (LQT) sindromu. Obolijevaju i složeni heterozigoti, no često je prisutna nepotpuna penetrantnost, pa je učestalost mutacija vjerojatno češća no što se predmnijevalo (32).

Gen *SLC26A4* (PDS) kodira pendrin, bjelančevinu što djeluje kao anionski kanal koji sudjeluje u homeostazi endolimfe, a njegove mutacije mogu uzrokovati Pendredov sindrom - autosomno recesivno nasljednu gluhoću praćenu s gušavošću (sa i bez poremećaja funkcije štitnjače), te vestibularnom disfunkcijom. Dosad je opisano šezdesetak mutacija u ovom genu, a one pokazuju etničke specifičnosti (33). Kliničko očitovanje spektra mutacija može biti blago, te se poremećaj može očitovati i kao nesindromska gluhoća (DFNB4). U slučaju da se putem CT/MRI dokaže proširenje vestibularnog akvedukta ili Mondini displazija koji su vrlo karakteristični za Pendredov sindrom, preporuča se testiranje mutacija gena *SLC26A4* (30).

DFNB9/*OTOF* kodira bjelančevinu *otoferlin* koji je kod miša eksprimiran pretežito u bazi unutarnjih dlakavih stanica, u blizini sinapse sa slušnim vlaknima tipa I, što upućuje na njihovu moguću ulogu i prijenosu sinaptičkih vezikula. Mutacije gena *OTOF* uzrokuju auditornu neuropatiju kod koje, za razliku od većine slušnih oštećenja, imamo normalno funkcioniranje slušnog puta sve do unutarnjih dlakavih stanica, tj. oštećenje nastupa proksimalno. Djeca s ovim oblikom slušnog oštećenja imaju značajan zaostatak u govornom razvoju, koji nije proporcionalan stupnju slušnog oštećenja. Istraživanja pokazuju da *otoferlin* ima važnu ulogu u membranskom transportu koji je aktiviran povećanom lokalnom koncentracijom iona Ca^{++} (34).

Gen *CLDN14* (lokus DFNB29) kodira protein tijesne veze *claudin 14*, za koji se smatra da je važan u održanju endokohlearnog potencijala. Tijesne veze djeluju kao stanične ograde koje se

kružno ovijaju oko stanica i selektivno oblikuju paracelularnu propustljivost, djelujući kao granica između apikalne i bazolateralnih plazmatskih membrana. Održavaju polaritet epitelnih stanica, a u kohleranom duktusu stvaraju strukturnu potporu slušnom neuroepitelu (35, 36).

Jedan od novije otkrivenih gena - *BSND*, odgovoran za nastanak varijante Bartterovog sindroma i gluhoće, stvara bjelančevinu *barttin* koja je izražena u bubrezima, striji *vascularis*, te vestibularnom organu. I te stanice sudjeluju u složenom mehanizmu koji održava visoku koncentraciju kalijevih iona u kohleranom duktusu, pa se drži da je također riječ o ionskom nosaču (37, 38).

GENI KOJI KODIRAJU BJELANČEVINE STANIČNOG KOSTURA

Bjelančevine staničnog kostura omogućavaju održavanje strukture dlakavih stanica i funkciju stereocilija. U ovu skupinu pripadaju nekonvencionalni miozini koji održavaju strukturu stereocilija - *MYO7A*, *MYO15*, *MYH9* i *MYO3A*.

Myosin 7a, genski produkt *MYO7A*, velika je bjelančevina koja se pojavljuje u pužnici, mrežnici, testisima, plućima, bubrezima, crijevu i olfaktornom epitelu, dakle u stanicama koje u većini slučajeva imaju mikrovile ili/i cilije. U Cortijevom organu nalazimo je u zglobnim vezama koje drže stereocilije na okupu i u stepeničastom redu, pa se drži da kao posljedica mutacija u *MYO7A* genu može doći do dezorganizacije snopića senzornih cilija, što dovodi do dva oblika nesindromske gluhoće (DFNA11 i DFNB2), te tipa IB Usherovog sindroma. Drugo mjesto koncentracije *MYO7A* je perikutikularna ogrlica, prsten koji nalazimo u vrhu dlakavih stanica. U tom predjelu opažamo mnogobrojne vezikule, pa se smatra da je to područje membranskog transporta. Poremećaj prijenosa na staničnoj opni može postupno uništiti dlakavu stanicu te uzrokovati oštećenje sluha. Danas je poznato stotinjak mutacija u genu *MYO7A*. Većina ih uzrokuje tipičan fenotip USH1, mogu rezultirati ne samo u fenotipu USH1 nego i u fenotipovima USH3, dominantnoj (DFNA11) ili recesivnoj

(DFNB2) izoliranoj gluhoći različite težine, progresivnoj ili prirođenoj, sa ili bez vestibularne disfunkcije.

MYO15 (DFNB3) sudjeluje u organizaciji aktina, dok je *MYH9* (DFNA17) eksprimiran u Cortijevom organu, no njegova funkcija još nije utvrđena. *MYO3A* uzrokuje DFNB30, postlingvalnu gluhoću progresivnog tijeka (39).

Osim miozina u bjelančevine staničnog kostura pripada i bjelančevina (*oto*)*cadherin 23* kodirana genom USH1D/CDH23, te *harmonin* (USH1C). Vjeruje se da su obje molekule zajedno s *myosinom 7a* građevni dio makromolekule nužne za stvaranje adhezijskih sila citoskeletona (40). Tip mutacije igra važnu ulogu u fenotipskoj ekspresiji CDH23 defekta, jer su neke mutacije povezane s DFNB12 i DFNB23 izoliranom nesindromskom gluhoćom. Gen nalik *cadherinu* je PCDH15, koji kodira bjelančevinu *protocadherin 15* i uzrokuje fenotip USH1F. I *otocadherin* i *protocadherin 15* igraju važnu ulogu u organizaciji stereocilija vanjskih i unutarnjih čupavih stanica (41).

Gen *STRC* mutiran je u osoba s DFNB16 (42). Genski produkt *stereocilin* također je eksprimiran u senzornim čupavim stanicama, gdje djeluje ili kao bjelančevina na površini stanice vezana za snopić dlaka ili je integralni dio stereocilija. *OTOA* uzrokuje DFNB22, a kodira *otoanchorin* protein usidren u membrani koji se nalazi isključivo na površini između vrška senzornih stanica uronjenih u acelularni gel (43). Mutacije u genu *HDI1A1* (Diaphanous) koje uzrokuju DFNA1, dovode do poremećaja u polimerizaciji aktina u dlakavim stanicama.

GENI KOJI KODIRAJU BJELANČEVINE IZVANSTANIČNOG MATRIKSA

Gen *TECTA* kodira bjelančevinu *α tectorin*, koja je sastavni dio pokrovne membrane unutrašnjeg uha. Mutacije u ovom genu mogu uzrokovati prelingvalno, neprogresivno oštećenje sluha na srednjim frekvencijama (DFNA8/DFNA 12), a u homozigotnom obliku i tešku prirodenu gluhoću (DFNB21) (44, 45). DFNA9- *COCH*

kodira *cochlin*, izvanstaničnu bjelančevinu ugrađenu u spiralni ligament i spiralni limbus (46, 47). Kliničku sliku obilježava progresivan gubitak sluha u starijoj životnoj dobi, što je praćeno i vestibularnom simptomatologijom nalik na Menièrovu bolest. Gen USH2A kodira bjelančevinu *usherin* koja omogućava prijanjanje stanica u izvanstaničnom matriksu. Bjelančevina je eksprimirana u pužnici, oku, mozgu i bubregu fetusa, te retini odraslih. Istraživanja su pokazala da bi mutacije u USH2A mogle biti uzrokom značajnog dijela (> 4,5%) izoliranih slučajeva pigmentnog retinitisa (48).

Kolageni gen COL11A2, koji uzrokuje Sticklerov sindrom i DFNA13, važan je u održavanju strukture tektoralne membrane. Mutacije u ovom genu uzrokuju dezorganizaciju tektoralne membrane i oštećenje sluha koje se očituje u srednjoj dobi a obilježeno je karakterističnim oblikom U audograma (poput zagriženog kolačića) uslijed pretežnog gubitka sluha na srednjim frekvencijama. Kod Alportovog sindroma također dolazi do mutacija u kolagenim genima (COL4A3 i COL4A4), što dovodi do disrupcije bazalnih membrana glomerula bubrega i struktura u uhu (strija *vascularis*, spiralni ligament).

GENI KOJI KODIRAJU ČIMBENIKE ŠTO REGULIRAJU TRANSKRIPCIJU

Bjelančevine koje reguliraju prepisivanje DNA, tzv. transkripcijski čimbenici, upravljaju ekspresijom drugih gena. Njihove mutacije najčešće dovode do razvojnih morfogenetских poremećaja. Jedan od takvih gena je *POU4F3*, potreban za diferencijaciju i održavanje unutarnjih dlakavih stanica, pa mutacije u njemu uzrokuju progresivnu gluhoću (DFNA15) kao posljedicu nemogućnosti sazrijevanja i preživljavanja dlakavih stanica (49). U ovu skupinu uključeni su i geni koji reguliraju migraciju melanocita iz neuralnog grebena (*PAX3*, *MITS*, *EDN3*, *EDNRB*, *SOX10*), a njihove mutacije uzrokuju različite tipove Waardenburgovog sindroma. Branchiotoentalni sindrom uzrokovan je u oko 60% slučajeva mutacijama u genu *EYAL1*, koji također djeluje kao transkripcijski aktivator (50).

MITOHONDRIJSKI GENI

Razni poremećaji uzrokovani mutacijama u mitohondrijskom genomu - sindromski i nesindromski - mogu biti povezani s gluhoćom. Sindromska gluhoća obično se javlja uz druge simptome tipične za mitohondrijske bolesti kao što su miopatija, encefalopatija, šećerna bolest, ataksija, oftalmoplegija, optička atrofija i laktacidoza. Osim slušnog aparata zahvaćena su tkiva koja za svoje funkcioniranje trebaju mnogo energije, kao mišić, središnji živčani sustav, srce, crijeva i mrežnica. Oštećenje sluha se u mitohondrijskim sindromima javlja obično u djetinjstvu, zahvaća prvenstveno više frekvencije i često je progresivno.

Dosad je otkriveno nekoliko mitohondrijskih gena koji uzrokuju nesindromsku gluhoću. Njihova klinička ekspresija ovisi o utjecaju okoline, te vjerojatno o drugim modificirajućim genima (51). Smatra se da bi stečene mitohondrijske mutacije mogle biti uzrok prezbiakuzije. Posebno je zanimljiva mutacija *A1555→G* u genu *12S_rRNA*, za koju se utvrdilo da, osim što uzrokuje nesindromsku gluhoću, čini nositelje posebno osjetljivim na ototoksični učinak aminoglikozida. Mutacija se nalazi u 05 - 2.4% osoba sa zamjedbenom gluhoćom u Europi, dok je u Aziji češća (52).

GENETIČKA INFORMACIJA
KOD OSOBA S OŠTEĆENJEM SLUHA

Kao i u slučajevima svih nasljednih bolesti, slušno oštećenje zahtijeva razgovor s kliničkim genetičarem. Heterogenost etiologije slušnog oštećenja čini genetičku informaciju složenom. Tome treba pridodati činjenicu da se u nekim sredinama gluhe osobe ne smatraju bolesnima, nego sudionicima posebne kulturne skupine koja se služi specifičnim načinom komuniciranja. Nerijetko se međusobno žene u želji da i njihova djeca budu gluha, te odbijaju obradu i evaluaciju genetičara koja ih na neki način stigmatizira. Zbog velike heterogenosti etiologije gluhoće i mendelskog obrasca nasljeđivanja, takvi će parovi u velikoj većini slučajeva imati djecu uredna sluha, što je za neke razočaranje.

Nasuprot tomu, imamo zdrave roditelje, uredne obiteljske anamneze, kod kojih rođenje gluhog djeteta percipiraju kao značajno oštećenje. Ove obitelji u pravilu pozitivno gledaju na mogućnost detaljnije dijagnostike i genetičkog testiranja (53).

Nove spoznaje o etiologiji slušnog oštećenja pomoći će nam da što ranije pravilno usmjerimo rehabilitaciju i liječenje osoba oštećena sluha. Bolje razumijevanje molekulske osnove slušnog oštećenja zacijelo će pridonijeti razvoju novih lijekova i drugih medicinskih intervencija. Uvođenjem testiranja na mutacije u genu *GBJ2*, u slučajevima kad se novorođenačkim probirom otkrije dijete oštećenog sluha, moći ćemo postaviti konačnu dijagnozu u oko polovice slučajeva teške gluhoće. Za ove obitelji bit će u mogućnosti dati detaljniju genetičku informaciju, a u nekim slučajevima moći će se ponuditi preventivne metode, kao što su prenatalna dijagnoza i šira obrada obitelji. Velika heterogenost etiologije oštećenja sluha čini daljnju gensku analizu dosta složenom. Dok razvoj novih mikročip tehnologija ne omogući brzu i jeftinu analizu velikog broja gena, bit će potrebna pažljiva obrada bolesnika i njegove obitelji, kako bismo se na temelju kliničkog pregleda te rezultata audiologijskih, vestibularnih i rendgenskih ispitivanja opredijelili za analizu onoga gena/onih gena u kojem je mutacija najvjerojatnija.

LITERATURA

- Morton N. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N.Y. Acad Sci* 1991;630:16-31.
- Chu K, Elimian A, Barbera J, Ogburn P, Sitzler A, Quirk JG. Antecedents of newborn hearing loss. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 584-8.
- Yoshinaga-Itano C, Sedey AI, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998; 102: 1161-71.
- Joint Committee on Infant Hearing: Year 2000 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2000; 106: 798-817.
- Friedman TB, Griffith AJ. Human nonsyndromic sensorineural deafness. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2003; 4: 341-402.
- Van Camp G, Smith RJH: Hereditary Hearing loss. Homepage. <http://www.uia.ac.be/dnalab/hhh>
- Casademont I, Chevrier D, Denoyelle F, Petit C, Guesdon JL. A simple and reliable method for the detection of the 30delG mutation of the CX26 gene. *Mol & Cell Probes* 2000; 14: 149-52.
- Wilcox SA, Osborn AH, Dahl HH. A simple PCR test to detect the common 35delG mutation in the connexin 26 gene. *Mol Diagn* 2000; 5: 75-8.
- Baris I, Koksall V. Multiplex detection of common mutations in the Connexin-26 gene. *Genet Test* 2003; 7: 63-5.
- Noben-Trauth K, Zheng QY, Johnson KR. Association of cadherin 23 with polygenic inheritance and genetic modification of sensorineural hearing loss. *Nat Genet.* 2003; 35: 21-3.
- Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, Mila M, Monica MD, Lutfi J, Shohat M, Mansfield E, Delgrosso K, Rappaport E, Surrey S, Fortina P. Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DF-NB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 1605-9.
- Thönnissen E, Rabionet R, Arbones ML, Estivill X, Willecke K, Ott T. Human connexin26 (GJB2) deafness mutations affect the function of gap junction channels at different levels of protein expression. *Hum Genet* 2002; 111: 190-7.
- D'Andrea P, Veronesi V, Bicego M, Melchionda S, Zelante L Di Iorio E, Bruzzzone R, Gasparini P. Hearing loss: frequency and functional studies of the most common connexin 26 alleles. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 23: 296: 685-91.
- Calvo J, Ballana E, Arbonés ML, Estivill X. Connexins and deafness homepage. <http://www.crg.es/deafness/>
- Gualandi F, Ravani A, Berto A, Sensi A, Trabaneli C, Falciano F, Trevisi P, Mazzoli M, Tibiletti MG, Cristofari E, Burdo S, Ferlini A, Martini A, Calzolari E. Exploring the clinical and epidemiological complexity of GJB2-linked deafness. *Am J Med Genet* 2002; 112: 38-45.
- Frei K, Szuhai K, Lucas T, Weipoltshammer K, Schofer C, Ramsebner R, Baumgartner WD, Raap AK, Bittner R, Wachtler FJ, Kirschhofer K. Connexin 26 mutations in cases of sensorineural deafness in eastern Austria. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 427-32.
- Zoll B, Petersen L, Lange K, Gabriel P, Kiese-Himmel C, Rausch P, Berger J, Pasche B, Meins M, Gross M, Berger R, Kruse E, Kunz J, Sperling K, Laccone F. Evaluation of Cx26/GJB2 in German hearing impaired persons: mutation spectrum and detection of disequilibrium between M34T (c.101T>C) and -493del10. *Hum Mutat* 2003; 21: 98.
- Toth T, Kupka S, Esmer H, Zeissler U, Sziklai I, Zenner HP, Blin N, Pfister M. Frequency of the recessive 30delG mutation in the GJB2 gene in Northeast-Hungarian individuals and

- patients with hearing impairment. *Int J Mol Med* 2001; 8: 189-92.
19. Pampanos A, Economides J, Iliadou V, Neou P, Leotsakos P, Voyiatzis N, Eleftheriades N, Tsakanikos M, Antoniadis T, Hatzaki A, Konstantopoulou I, Yannoukakos D, Gronskov K, Brondum-Nielsen K, Grigoriadou M, Gyftodimou J, Iliades T, Skevas A, Petersen MB. Prevalence of GJB2 mutations in prelingual deafness in the Greek population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 65: 101-8.
 20. Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Friderici K, Fisher R, van Camp G, Berlin CI, Oddoux C, Oster H, Keats B, Friedman TB. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med* 1998; 339: 1500-15.
 21. Liu XZ, Xia XJ, Ke XM, Ouyang XM, Du LL, Liu YH, Anli S, Telischi FF, Nance WE, Balkany T, Xu LR. *Hum Genet* 2002; 111: 394-7.
 22. Ohtsuka A, Yuge I, Kimura S, Namba A, Abe S, Van Laer L, Van Camp G, Usami S. GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. *Hum Genet* 2003; 112: 329-33.
 23. Denoyelle F, Lina-Granade G, Plauchu H, Bruzzone R, Chaib H, Levi-Acobas F, Weil D, Petit C. Connexin 26 gene linked to a dominant deafness. *Nature* 1998; 393: 319-20.
 24. Richard G, White TW, Smith LE, Bailey RA, Compton JG, Paul DL, Bale SJ. Functional defects of Cx26 resulting from a heterozygous missense mutation in a family with dominant deaf-mutism and palmoplantar keratoderma. *Hum Genet* 1998; 103: 393-9.
 25. Feldmann D, Denoyelle F, Loundon N, Weil D, Garabedian EN, Couderc R, Joannard A, Schmerber S, Delobel B, Leman J, Journel H, Catros H, Ferrec C, Drouin-Garraud V, Obstoy MF, Moati L, Petit C, Marlin S. Clinical evidence of the nonpathogenic nature of the M34T variant in the connexin 26 gene. *Eur J Hum Genet* 2003.
 26. Toth T, Kupka S, Sziklai I, Blin N, Zenner HP, Pfister M. Phenotype of patients showing hearing impairment based on the 35delG mutation in the connexin 26 gene. *HNO* 2003; 51: 400-4.
 27. Teubner B, Micher V, Pesch J, Lautermann J, Cohen-Salamon M, Söhl G, Jahnke K, Winterhager E, Herbenhold C, Hardelin JP, Petit C, Willecke K. Connexin30 (Gjb6)-deficiency causes severe hearing impairment and lack of endocochlear potential. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 13-21.
 28. Bauer PW, Geers AE, Brenner C, Moog JS, Smith RJ. The effect of GJB2 allele variants on performance after cochlear implantation. *Laryngoscope* 2003; 113: 2135-40.
 29. Chang EH, Van Camp G, Smith RJ. The role of connexins in human disease. *Ear Hear* 2003; 24: 314-23.
 30. Smith RJH, Hone S. Genetic screening for deafness. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50: 315-29.
 31. Schade G, Kothe C, Ruge G, Hess M, Meyer CG. Non-invasive screening for GJB2 mutations in buccal smears for the diagnosis of inherited hearing impairment. *Laryngorhinootologie* 2003; 82: 397-401.
 32. Wang Z, Li H, Moss AJ, Robinson J, Zareba W, Knilans T, Bowles NE, Towbin JA. Compound heterozygous mutations in KvLQT1 cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Mol Genet Metab* 2002; 75: 308-16.
 33. Park HJ, Shaikat S, Liu XZ, Hahn SH, Naz S, Ghosh M, Kim HN, Moon SK, Abe S, Tukamoto K, Riazuddin S, Kabra M, Erdenetungalag R, Radnaabazar J, Khan S, Pandya A, Usami SI, Nance WE, Wilcox ER, Riazuddin S, Griffith AJ. Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness. *J Med Genet* 2003; 40: 242-8.
 34. Varga R, Kelley PM, Keats BJ, Starr A, Leal SM, Cohn E, Kimberling WJ. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet* 2003; 40: 45-50.
 35. Wilcox ER, Burton QL, Naz S. Mutations in the gene encoding tight junction claudin-14 cause autosomal recessive deafness DFNB29. *Cell* 2001; 104: 165-72.
 36. Sawada N, Murata M, Kikuchi K, Osanai M, Tobioka H, Kojima T, Chiba H. Tight junctions and human diseases. *Med Electron Microsc* 2003; 36: 147-56.
 37. Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, Beekmann F, Fekete A, Omran H, Feldmann D, Milford DV, Jeck N, Konrad M, Landau D, Knoers NV, Antignac C, Sudbrak R, Kispert A, Hildebrandt F. Mutation of BSN causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* 2001; 29: 310-14.
 38. Shalev H, Ohali M, Kachko L, Landau D. The neonatal variant of Bartter syndrome and deafness: preservation of renal function. *Pediatrics* 2003; 112: 628-33.
 39. Walsh T, Walsh V, Vreugde S i sur. From flies' eyes to our ears: Mutations in a human class III myosin cause progressive nonsyndromic hearing loss DFNB30. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7518-23.
 40. Petit C. Usher Syndrome: from genetics to pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2: 271-97.
 41. Ahmed ZM, Riazuddin S, Riazuddin S, Wilcox ER. The molecular genetics of Usher syndrome. *Clin Genet* 2003; 63: 431-44.
 42. Verpy E, Masmoudi S, Zwaenepoel I, Leibovici M, Hutchin TP, Del Castillo I, Nouaille S, Blanchard S, Laine S, Popot JL et al. Mutations in a new gene encoding a protein of the hair bundle cause non-syndromic deafness at the DFNB16 locus. *Nat Genet* 2001; 29: 345-9.
 43. Zwaenepoel I, Mustapha M, Leibovici M, Verpy E, Goodyear R, Liu XZ, Nouaille S, Nance WE, Kanaan M, Avraham KB, Tekai F, Loiselet J, Lathrop M, Richardson G, Petit C. Otoancorin, an inner ear protein restricted to the interface between the apical surface of sensory epithelia and their overlying acellular gels, is defective in autosomal recessive deafness DFNB22. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 6240-5.
 44. Verhoeven K, Van Laer L, Krischhofer K, Legan PH, Huges DC, Schatteman K, Versterken M, Van Hauwe P, Coucke P, Chen A, Smith RJH, Somers T, Officiers FE Van de Heyning P, Richardson GP, Wachtler F, Kimberling WJ, Willems PJ, Voaerts PJ, Van Camp G. Mutations in the human alpha-tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. *Nat Genet* 1998; 19: 60-2.
 45. Mustapha M, Weil D, Chardenoux S, Elias S, El-Zir E, Beckmann JS, Loiselet J, Petit C. An alpha-tectorin gene defect causes a newly identified autosomal recessive form of sensorineural pre-lingual non-syndromic deafness, DFNB21. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 409-12.
 46. Grabski R, Szul T, Sasaki T, Timpl R, Mayne R, Hicks B, Sztul E. Mutations in COCH that result in non-syndromic autosomal dominant deafness (DFNA9) affect matrix deposition of cochlin. *Hum Genet* 2003; 113: 406-16.
 47. Robertson NG, Hamaker SA, Patriub V, Aster JC, Morton CC. Subcellular localisation, secretion, and post-translational processing of normal cochlin, and of mutants causing the sensorineural deafness and vestibular disorder, DFNA9. *J Med Genet* 2003; 40: 479-86.
 48. Rivolta C, Sweklo EA, Berson EL, Dryja TP. Missense mutation in the USH2A gene: association with recessive retinitis pigmentosa without hearing loss. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1975-8.
 49. Weiss S, Gottfried I, Mayrose I, Khare SL, Xiang M, Dawson SJ, Avraham KB. The DFNA15 deafness mutation affects POU4F3 protein stability, localization, and transcriptional activity. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7957-64.
 50. Yashima T, Noguchi Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Kitamura K. Mutation of the EYA1 gene in patients with branchio-oto syndrome. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 279-82.
 51. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial deafness. *Ear Hear* 2003; 24: 303-13.
 52. Malik SG, Pieter N, Sudoyo H, Kadir A, Marzuki S. Prevalence of the mitochondrial DNA A1555G mutation in sensorineural deafness patients in island Southeast Asia. *J Hum Genet* 2003; 48: 480-3.
 53. Dagan O, Hochner H, Levi H, Raas-Rotchild A, Sagi M. Genetic testing for hearing loss: different motivations for the same outcome. *Am J Med Genet* 2002; 113: 137-143.

Summary

GENETIC CAUSES OF HEARING IMPAIRMENT

I. Barišić, I. Sansović, J. Knežević, J. Pavelić

Hearing impairment is the most frequent sensory defect with wide genetic heterogeneity. The widespread practice of universal newborn hearing screening and the success of early intervention coupled with the rapid progress in the field of genetics of deafness have brought changes in the practice standards of treatment of young children with hearing impairment. The identification of auditory genes and deafness-associated mutations is now progressing rapidly. These genes are involved in the formation of ion channels, gap junctions, cytoskeleton and extracellular matrix of the inner ear and in the transcription of other genes important for the ear development. Single genes have been found to cause dominant and recessive forms of nonsyndromic and/or syndromic hearing loss. Several modifier genes have been also identified providing new insights into molecular mechanisms underlying hearing and hearing impairment. Mutation analysis is currently available in clinical settings for several types of hereditary deafness, making possible specific diagnosis, carrier detection, and genetic counselling. This review gives an overview of the current knowledge of the genes responsible for hearing impairment, their expression and role in the pathophysiology of hearing.

Descriptors: DEAFNESS, HEREDITARY HEARING IMPAIRMENT, SYNDROMIC AND NONSYNDROMIC HEARING LOSS, GENETIC TESTING