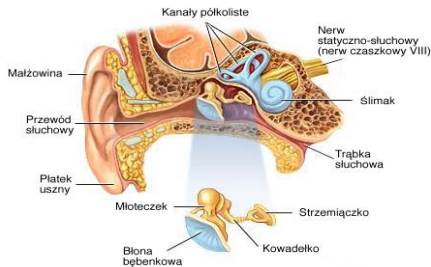
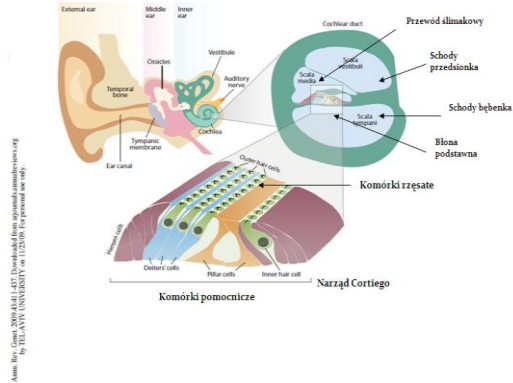


1. Budowa ucha

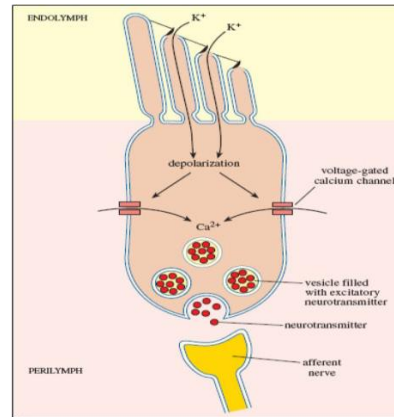
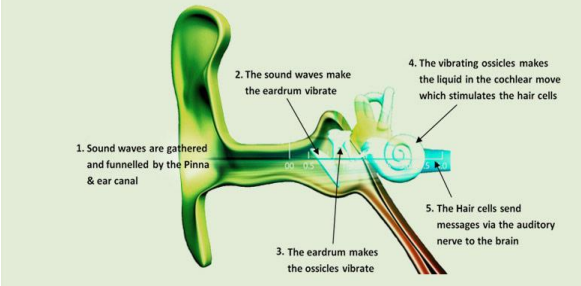


Budowa ucha wewnętrznego – narząd Cortiego

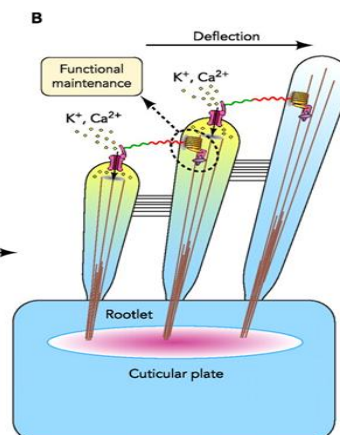
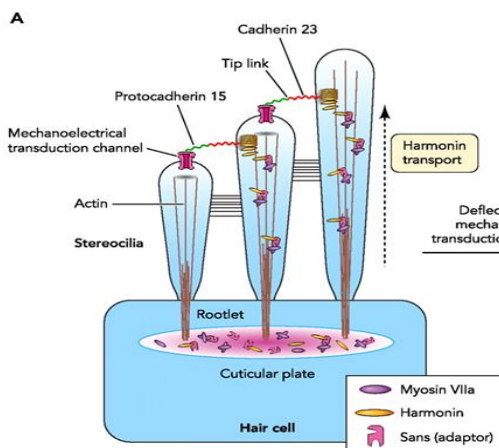


2. Mechanizm odbierania dźwięków

HOW THE EAR WORKS



Zjawisko mechanotransdukcji w komórkach rzęskowych ucha



3. Definicja niedosłuchu:

Niedosłuch (ang. hearing loss - HL) – zaburzenie ze strony narządu słuchu polegające na nieprawidłowym przewodzeniu i/lub odbiorze dźwięków

Niedosłuch jest najczęstszą wadą dotyczącą narządów zmysłów u człowieka i występuje z częstością **1 na 500 żywych urodzeń**

4. Podział niedosłuchu w zależności od zastosowanych kryteriów

Kryteria podziału niedosłuchu:

I. Upośledzenie słuchu jednostronne lub obustronne

II. Upośledzenie słuchu ostre, przewlekłe lub trwałe

III. Upośledzenia słuchu, od lekkiego do całkowitej utraty słuchu

IV. Niedosłuch przewodzeniowy (ang. conductive), odbiorczy (ang. sensorineural) i mieszany (mixed)

V. Niedosłuch syndromiczny i izolowany

VI. Niedosłuch prelingualny i postlingualny

VII. Niedosłuch uwarunkowany genetycznie i niedosłuch spowodowany przez czynniki środowiskowe

VIII. Niedosłuch o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, autosomalnym dominującym, dziedziczeniu sprzężonym z płcią, dziedziczeniu mitochondrialnym

5. Niedosłuch o podłożu genetycznym - <http://hereditaryhearingloss.org/>

- geny zaangażowane w patogenezę niedosłuchu
- podział na geny związane z występowaniem niedosłuchu izolowanego (NSHL), syndromicznego (SHL) i mitochondrialnego

6. Podział genów HL w zależności od funkcji kodowanego białka:

- geny/białka związane z utrzymaniem homeostazy ślimakowej
 - gap junction: *GJB2*, *GJB6*
 - tight junction: *CDLN14*
 - inne białka kanałów błonowych: *KCNQ4*, *KCNQ1*
- związane z budową struktur ucha
 - miozyny: *MYO6*, *MYO3*, *MYO15A*
 - inne geny: *RDX*, *PRESTIN*, *TRIOBP*, *RDX*, *WHRN*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*
- geny związane z budową błony nakrywkowej *TECTA*, *COL11A2*, *STRC*, *OTOA*
- geny związane z przewodnictwem impulsów nerwowych: *PJVK*, *OTOF*
- geny związane ze wzrostem, różnicowaniem i przeżyciem komórek: *HGF*, *SERPINAB6*
- geny mitochondrialne
 - HL syndromiczny: *MTRNR1*, *MTTS1*
 - HL niesyndromiczny: *MTTE*, *MTTK*, *MTTL1*, *MTTS1*
- geny kodujące miRNA: *MIR96*, *MIR182*, *MIR183*,
- geny o nieustalonej funkcji związane z HL: *TMC1*, *LRTOMT*, *TPRN*

7. Niedosłuch syndromiczny – najczęstsze zespoły przebiegające z uszkodzeniem słuchu

- Zespół Waardenburga – AD
 - częstość: 1-2% wszystkich przypadków głębokiego niedosłuchu
 - geny: *PAX3*, *MITF*, *SNAI2*, *EDNRB*, *EDN3*, *SOX10*
 - cztery typy choroby:
 - związane z zaburzeniami tkanek pochodzących z grzebienia neuralnego
 - charakterystyczny biały pukiel nad czołem

- Zespół skrzelowo-uszno-nerkowy (Branchio-oto-renal Syndrome- BOR) - AD
 - częstość: 1:40 000
 - geny *SIX1, SIX5, EIA1*
 - charakterystyczne anomalie drugiego łuku skrzelowego: przetrwałe szczeliny skrzelowe, torbiele, przetoki, nieprawidłowości w budowie ucha wewnętrznego i środkowego np. malformacja Mondiniego, schorzenia nerek – dysplazja, wielotorbielowatość, malformacje kielichów lub agnezja
- Zespół Sticklera (dziedziczna postępująca artro-oftalmopatia) - AD
 - częstość 1:10 000
 - geny: *COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL11A1, COL11A2*
 - trzy typy choroby
 - objawy: niedosłuch, zaburzenia narządu wzroku, zmiany zwyrodnieniowe w stawach
- Zespół Treacher Collins – AD
 - częstość 1: 50 000
 - geny: *TCOF1, MFD1, TCS1, POLR1C, RPA39, RPA40, RPAC1, RPA5, TCS3, HLD11, POLR1D, RPA16, RPAC2, TCS2*
 - trzy typy choroby
 - niedosłuch spowodowany nieprawidłową budową twarzoczaszki, kosteczek słuchowych, ucha zewnętrznego i przewodów słuchowych
- Zespół Ushera - AR
 - częstość: 3-5: 100 000
 - geny: *MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, SANS, CIB2, USH2A, VLGR1, WHRN, CLRN1, PDZD7*
 - trzy typy choroby
 - zaburzenia narządu słuchu, wzroku oraz równowagi
- Zespół Pendreda -AR
 - częstość: od 1:15 000 do 1:100 000
 - geny: *SLC26A4, FOX1*
 - utrata słuchu, powiększenie tarczycy – wole, oraz wady w budowie ucha wewnętrznego: dysplazja Mondiniego, poszerzenie wodociągu przedsionka (Enlarged Vestibular Aqueduct – EVA)
- Zespół Jervell i Lange-Nielsena (zespół wydłużonego odcinka QT) - AR
 - częstość: 1: 2500
 - geny: *KCNQ1, KCNE1*
 - niedosłuch i zaburzenia rytmu serca
- Zespół Alporta – AD, AR i dziedziczenie sprzężone z płcią
 - częstość 1:50000
 - geny: *COL4A3, COL4A4, COL4A5*
 - niedosłuch, dziedziczne zapalenie nerek, zaburzenia narządu wzroku

8. **Niedosłuch mitochondrialny** - Niedosłuch mitochondrialny najczęściej występuje w okresie postlingwalnym i jest postępujący
 - syndromiczny:

Gene	Mutation	Phenotype
Gene	Mutation	Possible additional symptoms
<i>MTRNR1</i>	1555A->G	Aminoglycoside induced/worsened
<i>MTRNR1</i>	1494C->T	Aminoglycoside induced/worsened
<i>MTRNR1</i>	961 (different mutations)	Aminoglycoside induced/worsened
<i>MTTS1</i>	7512T->C	progressive myoclonic epilepsy, ataxia and hearing impairment
Several	Large deletions	KSS
Several	Large deletion/duplication	MIDD
<i>MTTE</i>	14709T->C	MIDD

- niesyndromiczny, w tym indukowany przez aminoglikozydy

<i>MTTS1</i>	7510T->C	no additional symptoms reported
<i>MTTS1</i>	7511T->C	no additional symptoms reported

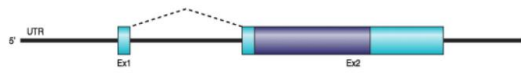
9. Zespoły, które mogą zostać błędnie rozpoznane, jako NSHL

10. Niedosłuch izolowany - podłoże molekularne niedosłuchu niesyndromicznego – gen GJB2 jako najczęstsza przyczyna NSHL

- *locus* DFNB1

- **GJB2 (Cx26)**- najczęściej zmutowany gen będący przyczyną NSHL

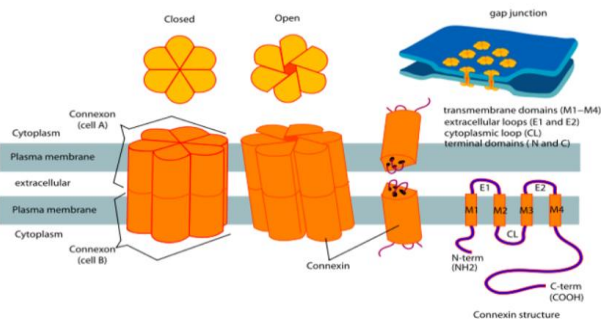
Schemat budowy genu *GJB2*



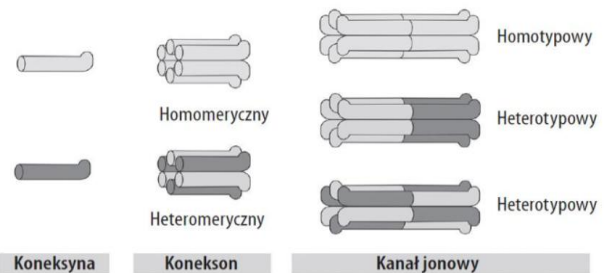
Budowa genu *GJB6*



Budowa białek typu połączeń szczelinowych - gap junction



Typy koneksonów oraz typy kanałów koneksynowych



koneksyna a konekson

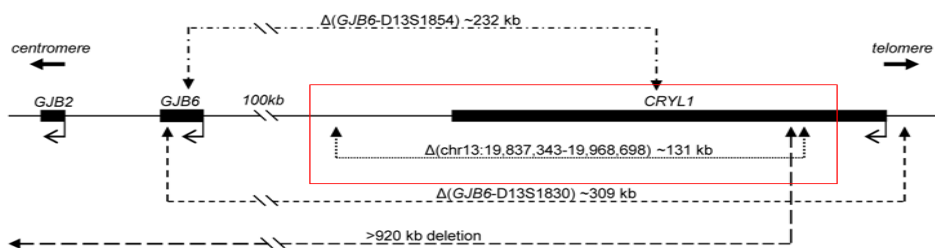
- *GJB6* (Cx 30)– delecje, dziedziczenie digeniczne, czy utrata elementów regulatorowych?

Dziedziczenie digeniczne – chorzy są jednoczesnymi heterozygotami pod względem mutacji dwu odrębnych genów, a warianty występujące w 2 *loci* tłumaczą fenotyp pacjenta i jego krewnych

Istotne znaczenie w patogenezie ARNSHL mają rozległe delecje w obrębie genu *GJB6*.

W genie *GJB6* zidentyfikowano do tej pory kilka mutacji punktowych, które są odpowiedzialne z NSHL ale o dziedziczeniu autosomalnym dominującym.

Czy w przypadku genów *GJB2* i *GJB6* możemy mówić o dziedziczeniu digenicznym?



11. Inne geny związane z NSHL - <http://hereditaryhearingloss.org>

12. Geny, których mutacje powodują jednocześnie niedosłuch o dziedziczeniu AD i AR

Autosomal recessive and autosomal dominant colocalizations include the following:

- DFNB1 and DFNA3; both map to 13q12 and are caused by mutation of the genes *GJB2* and *GJB6*.
- DFNB2 and DFNA11; both map to 11q13.5 and are caused by mutation of *MYO7A*, the gene that also causes Usher syndrome 1B.
- DFNB21 and DFNA8/12; both are caused by mutation of *TECTA*.

13. Geny, których mutacje powodują jednocześnie niedosłuch izolowany i syndromiczny

Nonsyndromic and syndromic colocalizations include the following:

- DFNB18 and [Usher syndrome type 1C](#), caused by [mutation](#) of *USH1C*
- DFNB12 and [Usher syndrome type 1D](#), caused by [mutation](#) of *CDH23*
- DFNB4 and [Pendred syndrome](#), caused by [mutation](#) of *SLC26A4*
- DFNA6/14/38 and [Wolfram syndrome](#), caused by [mutation](#) of *WFS1*

14. CNV a niedosłuch

- geny: *STRC*, *OTOA*, *GJB6*, *USH2A*, *MYH9*, *ALMS1*, *MYO6*, *PDZD7*, *SERPINB6*, *SLC26A4*, *TMC1*, *TMPRSS3*, *TRIOBP*, *EYA4*, *WFS1*, *PNPT1*
- publikacja: [Genome Med.](#) 2014 May 22;6(5):37

15. Gen *STRC* i zespół DIS (deafness and infertility syndrome)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2598039/pdf/233.pdf>

16. Metody analizy genów związanych z niedosłuchem

Najlepsze przy heterogenności podłoża HL -sekwencjonowanie metodą NGS – panelowe, eksom (WES) sekwencjonowanie całogenomowe (WGS)

17. sekwencjonowanie NGS

- Ścieżka analizy
- programy do analizy danych: UCSC, Ensembl, ExAc, ClinVar, SIFT, PolyPhen, Phenomizer, Uniprot, STRING, <http://bioinf.umbc.edu/dmdm>, DECIPHER