

## طیف جهش های ژن GJB2 در ناشنوایان غیر سندرمی آتوزومی مغلوب استان یزد

مهدی مغنی باشی<sup>1\*</sup>، حسین خدایی<sup>2</sup>، مرتضی سیفتی<sup>3</sup>، دکتر محمود میراب<sup>4</sup>، دکتر کیمیا کهریزی<sup>5</sup>، یاسر ریاض الحسینی<sup>6</sup>، دکتر عاطفه دهقانی<sup>7</sup>، نیلوفر بزاز زادگان<sup>8</sup>،  
مریم ابهچی<sup>9</sup>، محمدخلیل جوان<sup>10</sup>، Richard J.H. Smith<sup>11</sup>، دکتر حسین نجم آبادی<sup>12</sup>

### چکیده

**مقدمه:** ناشنوایی شایع ترین نقص حسی - عصبی است که بر اساس آمارهای جهانی، فراوانی آن یک در 1000 کودک تازه متولد شده می باشد که بیش از نیمی از این موارد اساس وراثتی دارند. بیشترین موارد ناشنوایی ارثی به صورت آتوزومی مغلوب به ارث می رسد، به طوری که 80 درصد موارد ناشنوایی غیر سندرمیک از این الگو پیروی می کنند. جهش در ژن GJB2 که پروتئین کانکسین 26 را کد می کند، شایع ترین علت ناشنوایی غیر سندرمیک است و تقریباً مسئول نیمی از موارد ناشنوایی با وراثت آتوزومی مغلوب در جمعیت های اروپایی و آمریکایی می باشد. تا کنون بیش از 90 جهش در این ژن گزارش شده است. اگر چه اکثریت این جهش ها نادر یا اختصاصی هستند، جهش 35delG شایع ترین جهش ژن GJB2 در اکثر مناطق دنیا است.

**روش بررسی:** این مطالعه از نوع توصیفی و تحلیلی است که بر روی 120 ناشنوا از 120 خانواده صورت گرفت. ابتدا برای غربالگری جهش 35delG با استفاده از تکنیک ARMS-PCR مورد بررسی قرار گرفتند. سپس نمونه هایی که برای 35delG هوموزیگوت نبودند یا جهشی در آنها شناسایی نشده بود، به منظور شناسایی جهش های دیگر این ژن، با روش DHPLC و Direct Sequencing (تعیین توالی مستقیم) آنالیز شدند.

**نتایج:** در این مطالعه ناشنوایی وابسته به GJB2 در 9 بیمار (7/5%) دیده شد. جهش های یافته شده عبارتند از: 167delT، 35delG، 314del14 و 312del14. علاوه بر این پلی مورفیسم های V153I، V27I، E114G، R127H هم شناسایی گردید. نتیجه گیری: شیوع جهش در ژن GJB2 در جمعیت مورد مطالعه، از گزارش های کشورهای اروپایی و آمریکایی بسیار کمتر بود. همچنین از دیگر استان های مطالعه شده در ایران نیز کمتر بود. بر خلاف انتظار، جهش بسیار شایع 35delG از فراوانی بالایی برخوردار نبود و به جای آن، جهش بسیار نادر 312del14 شایع ترین جهش ژن GJB2 در جمعیت مورد مطالعه بود به طوری که فراوانی این جهش 56/25 درصد بود که تاکنون این وفور در هیچکدام از جمعیت های جهان گزارش نشده است.

**واژه های کلیدی:** ژن GJB2، ناشنوایی غیر سندرمیک، جهش ژنی 35delG، پلی مورفیسم

\* نویسنده مسئول: دانشجوی دکتری زیست شناسی دانشگاه آزاد - واحد تحقیقات - تهران

تلفن همراه: 0913 156 07572 Email: mehdimoghani@yahoo.com

2- کارشناس ارشد ژنتیک

3- دانشجوی دکتری زیست شناسی دانشگاه آزاد - تهران

4- متخصص اطفال

5- استادیار گروه کودکان

6- کارشناس ارشد سلولی ملکولی

7- پزشک عمومی

9- کارشناس سلولی ملکولی

10- دکترای حرفه ای دامپزشکی

11- سرپرست مرکز تحقیقات ناشنوایی دانشگاه آیوآ - آمریکا

12- دانشیار گروه ژنتیک

9 و 7، 4، 2- مرکز تحقیقات ژنتیک - میبد

10، 8، 6، 5- مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی - تهران

### مقدمه

ناشنوایی شایع ترین نقص حسی - عصبی است که بر اساس

به ایجاد کدون خاتمه ی زودرس در اسیدآمینه ی شماره 13 می شود<sup>(10)</sup>. در ژن GJB2، شش تکرار از باز گوانین در موقعیت 35-30 منطقه کدکننده وجود دارد که حذف یکی از این نوکلئوتیدها باعث ایجاد جهش 35delG یا 30delG می شود<sup>(11)</sup>. این جهش را اولین بار Zelante و همکارانش در سال 1997 گزارش کردند، بعدها مشخص گردید در بعضی گروه های جمعیتی این جهش به تنهایی موجب 10% از نقص های شنوایی می شود<sup>(11)</sup>. فراوانی ناقلی (Carrier Frequency) این جهش در مدیترانه 1 به 30 و در اروپا 2% برآورد شده است<sup>(12,13)</sup> که ناشی از یک اثر مؤسس (Founder Effect) اولیه می باشد<sup>(15,14)</sup>.

پراکندگی این جهش در عرض اروپا، ناحیه مدیترانه، آمریکا و غرب آسیا، عمر این جهش را نشان می دهد. براساس میزان نوترکیبی با SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) قدمت این جهش را در حدود 500 نسل یا تقریباً 10000 سال تخمین زده اند<sup>(15)</sup>.

شناخت علل ژنتیکی ناشنوایی، از اهمیت به سزایی برخوردار است، چرا که این فهم و آگاهی نه تنها به پزشکان و مشاوران اجازه می دهد تا در مورد به دنیا آمدن بچه هایی با نقص شنوایی به خانواده ها آگاهی دهند، بلکه در کنترل ناشنوایی فرد بیمار نیز از اهمیت ویژه ای برخوردار است، زیرا در صورت مشخص شدن عامل خاص برای ناشنوایی فرد بیمار چه بسا بتوان افت شنوایی را که در حال بدتر شدن است، پیش بینی نموده و در کنترل آن تلاش نمود.

موقعیت جغرافیایی استان یزد، که در مرکز کشور قرار گرفته و دارای آب و هوای گرم و خشک و بیابان های وسیع می باشد، باعث شده است که این استان کمتر مورد تهاجم خارجی قرار بگیرد. همچنین به دلیل واقع شدن در مرکز ایران، برخلاف مناطق مرزی (مثل استان سیستان و بلوچستان و کرمانشاه) مهاجرت از کشورهای همسایه به این استان کمتر بوده است. از دیگر مشخصه های این استان میزان بالای ازدواج های فامیلی می باشد. همه این عوامل موجب شده است که ساختار جمعیتی این استان بافت یکپارچه ای داشته و با دیگر مناطق ایران متفاوت باشد<sup>(16)</sup>.

آمارهای جهانی فراوانی آن در 1/1000 کودکان تازه متولد شده می باشد<sup>(۴,۳,۲,۱)</sup> و بیش از پنجاه درصد آنها اساسی وراثتی دارند<sup>(۴,۳)</sup>. به طور کلی حدود 70 میلیون ناشنوا در جهان وجود دارد که بیش از 84000 نفر آن در ایران زندگی می کنند<sup>(۵)</sup>. ناشنوایی ژنتیکی به دو صورت سندرمی و غیرسندرمی می باشد، که در نوع سندرمی به غیر از ناشنوایی، ناهنجاری های دیگری نیز وجود دارد، اما در نوع غیر سندرمی، تنها ناهنجاری که در فرد دیده می شود، ناشنوایی است. با توجه به مطالعات انجام گرفته حدود 80-75 درصد ناشنوایی های ارثی، غیر سندرمیک بوده و تقریباً 1/4 موارد ناشنوایی غیرسندرمیک به صورت آتوزومی مغلوب به ارث می رسد<sup>(4,6)</sup>.

ناشنوایی ژنتیکی بسیار متنوع است، تاکنون 45 جایگاه ژنتیکی برای ناشنوایی غیرسندرمیک مغلوب و 51 جایگاه برای ناشنوایی غیرسندرمیک غالب گزارش شده است<sup>(7)</sup> که در بین آنها جهش های ژن GJB2 در لوکوس DFNB1 به تنهایی مسئول 50% از ناشنوایی های آتوزومی مغلوب می باشد<sup>(6)</sup>. GJB2 ژن کوچکی است که بر روی کروموزوم شماره 13 قرار دارد. طول این ژن 5/5 کیلو باز بوده و از دو اگزون تشکیل شده است که این دو اگزون با یک اینترون از هم جدا می شوند، اما تنها قسمتی از ژن GJB2 که دارای توالی کدکننده برای سنتز پروتئین می باشد، اگزون 2 است<sup>(8,9)</sup>. این ژن پروتئین کانکسین 26 را کد می کند.

کانکسین ها، پروتئین های غشایی می باشند و شش زنجیره از این پروتئین ها یک کمپلکس شش تایی به نام کانکسون را تشکیل می دهند. دو تا از این کانکسون ها، بین دو سلول مجاور یک کانال ارتباطی به نام Gap junction ایجاد می کنند. این کانال ها، انتقال مولکول ها و یونهای کوچک بین سلول ها را ممکن می سازند<sup>(6)</sup>. به نظر می رسد که جهش در ژن GJB2 منجر به تشکیل کانکسین غیرنرمال شده، در نتیجه در غلظت یون پتاسیم سلول های مویی گوش داخلی اختلال ایجاد شده و در نهایت باعث ناشنوایی می شود<sup>(6)</sup>.

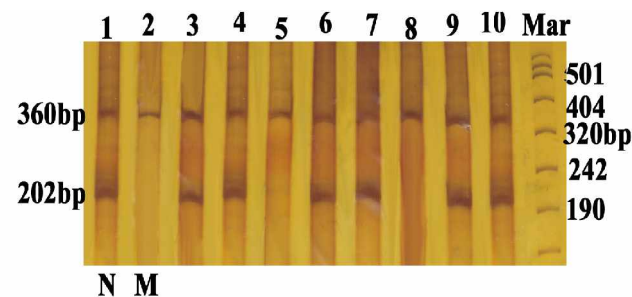
تاکنون بیش از 90 جهش در ژن GJB2 گزارش شده است<sup>(7)</sup>، اما جهش 35delG شایع ترین جهش این ژن در میان افراد ناشنوا می باشد (در حدود 70% آلل های جهش یافته). این جهش منجر

پس از استخراج DNA و تهیه پرایمرهای مورد نیاز براساس مقالات منتشر شده (17) قسمتی از اگزون دوم ژن GJB2 که جهش 35delG را شامل می شد با روش ARMS-PCR (Amplification Refractory Mutation System) تکثیر شد و با استفاده از ژل پلی اکریل آمید با غلظت 8 درصد، وجود یا عدم وجود جهش 35delG تعیین گردید (شکل 1).

روش ARMS شامل دو واکنش PCR می باشد که برای هر فرد دو واکنش انجام می گیرد در صورتی که در یک واکنش از پرایمر نرمال و در واکنش دیگر از پرایمر جهش یافته به عنوان پرایمرهای Forward استفاده می شد. علاوه بر دو پرایمر نرمال و جهش یافته در این دو واکنش از یک پرایمر مشترک استفاده می گردید که Reverse پرایمرهای نرمال و جهش یافته است.

در این پروژه همچنین دو پرایمر کنترل داخلی به منظور تکثیر منطقه ای خارج از ناحیه ی مورد بررسی، استفاده شد. پرایمرهای کنترل داخلی به عنوان شاخصی برای حصول اطمینان از صحت واکنش PCR و همچنین کنترل شرایط PCR از جمله کیفیت و کمیت DNA ژنومی جهت تکثیر استفاده می شود.

نمونه هایی که برای جهش 35delG منفی یا هتروزیگوت بودند به منظور تکمیل تحقیقات و تعیین جهش های دیگر ژن GJB2 به دانشگاه آیوای آمریکا ارسال شدند. در آن مرکز در مرحله اول با روش DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography) مشخص می کردند که آیا این نمونه ها در ژن GJB2 جهش دارند یا نه. در شرایطی که نمونه ها DHPLC مثبت باشند یعنی در حین ران شدن Elution Profile دیده شود، آن نمونه برای ژن GJB2 کاملاً توالی یابی (Sequencing) می شود تا پلی مورفیسم ها یا جهش های دیگر موجود در این ژن شناسایی گردد.



شکل 1: الکتروفورز محصول PCR بر روی ژل پلی اکریل ←

هدف کلی این پروژه تعیین میزان جهش های ژن GJB2 در افراد مبتلا به ناشنوایی غیرسندرمی با توارث آتوزومی مغلوب استان یزد است. برای این منظور از کسانی که برای مشاوره ژنتیک به مراکز بهزیستی شهرستان های استان یزد مراجعه می کردند استفاده شد. با تکمیل پرسشنامه و ترسیم شجره نامه برای بیماران پرونده تشکیل گردید و ادیوگرام های مربوطه نیز ضمیمه پرونده شد. پس از آن وجود جهش های ژن GJB2 در این افراد بررسی گردید. پس از اتمام آزمایش ها، جواب آن ها در سه نسخه، یکی برای بیمار و دومی برای مرکز مشاوره ژنتیک استان ارسال و نسخه سوم به پرونده ی بیمار ضمیمه و بایگانی گردید .

### روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی است. جامعه ی آماری این پژوهش کلیه ناشنوایان مراجعه کننده به مراکز مشاوره ژنتیک استان یزد در سال های 1381 تا 1383 می باشند. نمونه گیری براساس روش مبتنی بر هدف صورت گرفت، بدین صورت که از بین کلیه افراد ناشنوای مراجعه کننده به مراکز ژنتیک استان یزد تعداد 120 نفر که معیارهای زیر را داشتند، انتخاب گردیدند. قابل ذکر است که از هر خانواده یک نفر انتخاب گردید. سن این افراد از پنج سال تا پنجاه سال بود که 51 نفر زن و 69 نفر مرد بودند. معیارهای مورد نظر عبارتند بودند از: 1) بر اساس آزمون سنجش شنوایی (در این مطالعه از آزمون ادیومتری صوتی خالص استفاده شد) اختلال در شنوایی محرز شده باشد. 2) ناشنوایی بدون علایم بالینی دیگر باشد که این مسئله توسط پزشک تایید می گردد. 3) ساختار شجره نامه نشانگر وراثت آتوزومی مغلوب باشد. پس از اخذ رضایت نامه از خانواده ها، از افراد مورد نظر نمونه ی خون گرفته شد.

DNA بیماران با روش نمک اشباع شده و با استفاده از پروتئیناز K و ایزوپروپانل استخراج گردید. غلظت DNA استخراج شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر مدل Bio-photometer (ساخت کشور آلمان) تعیین شد که این غلظت بین 1/5 الی 2 میکروگرم بر میکرولیتر بود.

جدول ۱. فراوانی جهش های ژن GJB2 در جمعیت ناشنوای استان یزد

نوع جهش	تعداد کروموزوم	درصد جهش در بین جهش های ژن GJB2	فراوانی جهش در جمعیت مورد مطالعه (درصد)
35delG	4	$4/16=25\%$	$4/240=1/6\%$
312del14	9	$9/16=56/25\%$	$9/240=3/7\%$
314del14	2	$2/16=12/5\%$	$2/240=0/8\%$
167delT	1	$1/16=6/25\%$	$1/240=0/4\%$

نکته جالب توجه این بود که بر خلاف انتظار، جهش بسیار شایع 35delG از فراوانی بالایی برخوردار نبود و به جای آن جهش بسیار نادر 167delT شایع ترین جهش ژن GJB2 بود؛ به طوری که فراوانی این جهش (25/25 درصد) بیش از دو برابر جهش 35delG (25 درصد) بود. از 9 نفری که در ژن GJB2 جهش داشتند، 7 نفر هوموزیگوت (هر دو آلل آن ها جهش یافته بود) و 2 نفر دیگر هتروزیگوت بودند (یعنی یک آلل نرمال و یک آلل جهش یافته داشتند) که آلل جهش یافته در یکی 167delT و در دیگری 312del14 بود. همچنین در بین افراد ناشنوا پلی مورفیسم هایی در ژن GJB2 دیده شد که در جدول (2) مشخص شده است. هنوز چگونگی ارتباط این پلی مورفیسم ها با ناشنوایی معلوم نشده است.

جدول 2: فراوانی پلی مورفیسم های مشاهده شده در ژن GJB2 در ناشنوایان استان یزد

نوع پلی مورفیسم	تعداد کروموزوم	درصد پلی مورفیسم در ژن GJB2
V153I	11	$11/16=68/7\%$
R127H	2	$2/16=12/5\%$
V27I	2	$2/16=12/5\%$
E114G	1	$1/16=6/3\%$

بر اساس مطالعاتی که در چند استان ایران برای غربالگری جهش های ژن GJB2 بر روی افراد ناشنوا صورت گرفته است نتایج جدول (3) به دست آمده است (18,21,20,19). قابل ذکر است که نوع و شیوه مطالعه در این استان ها شبیه روشی است که در این مطالعه صورت گرفته است.

آمید 8% . ستون های فرد (1,3,5,7,9) آلل نرمال و ستون های زوج آلل جهش یافته را نشان می دهند (2,4,6,8). برای هر فرد دو واکنش (دو ستون) انجام می شود. باند بالایی که در تمام ردیف ها دیده می شود کنترل داخلی به طول 360 جفت باز است، باند پائینی، قطعه مورد نظر ما می باشد. در این شکل:

- 1 و 2- ردیف های مربوط به کنترل سالم
- 1- در این ردیف از پرایمر نرمال استفاده شده که باند 202 جفت بازی را تولید می کند.
- 2- در این ردیف از پرایمر جهش یافته استفاده شده که باندی برای این فرد ایجاد نمی شود.
- 3 و 4- ردیف های مربوط به کنترل هتروزیگوت (حامل)
- 3- در این ردیف از پرایمر نرمال استفاده شده که باند 202 جفت بازی را تولید می کند.
- 4- در این ردیف از پرایمر جهش یافته استفاده شده که باند 202 جفت بازی را تولید می کند.
- 5 و 6- ردیف های مربوط به کنترل هوموزیگوت
- 5- در این ردیف از پرایمر نرمال استفاده شده در نتیجه برای فرد بیمار باندی ایجاد نمی شود.
- 6- در این ردیف از پرایمر جهش یافته استفاده شده است در نتیجه برای فرد بیمار به طول 202 جفت باز تولید می کند.
- 7 و 8- ردیف های مربوط به فرد سالم
- 9 و 10- ردیف های مربوط به فرد هتروزیگوت
- 11- شاخص تعیین اندازه مولکولی DNA با طول کمتر از یک کیلو باز (مارکر 8)

جهت میزان برآورد میزان شیوع جهش های ژن GJB2 از فرمول های آماری توصیفی استفاده شد. همچنین با آزمون نسبت داده های این استان با داده های تحقیقات قبلی صورت گرفته در استان های دیگر ایران مقایسه گردید.

## نتایج

از مجموع 120 ناشنوایی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند 9 نفر در ژن GJB2 جهش داشتند. به عبارت دیگر فقط 7/5% افراد ناشنوا در این ژن جهش نشان دادند. یعنی از 240 کروموزوم (چون هر انسان از هر کروموزوم 2 عدد دارد) بررسی شده، 16 کروموزوم (6/6% کروموزوم ها) در ژن GJB2 جهش داشتند. مجموعاً 4 جهش در ژن GJB2 در افراد ناشنوای این جمعیت دیده شد. جدول (1) این جهش ها را نشان می دهد.

7/5 درصد است که نه تنها از دیگر مناطق دنیا کمتر بوده بلکه از سایر مناطق ایران نیز کمتر می باشد (جدول 3).

در اکثر مناطق دنیا (به غیر از یهودیان اشکنازی، شرق آسیا و آفریقا) جهش 35delG شایع ترین جهش ژن GJB2 می باشد (15). در ایران نیز این جهش، شایع ترین جهش دیده شده در ژن GJB2 است (به غیر از استان سیستان و بلوچستان)؛ اما در جمعیت ناشنوای استان یزد جهش بسیار نادر 312del14 شایع ترین جهش این ژن می باشد. نکته جالب این است که از غرب به سمت شرق ایران فراوانی جهش 35delG کاهش می یابد؛ به طوری که در استان کرمانشاه 11/03 درصد ولی در استان سیستان و بلوچستان فراوانی این جهش صفر درصد است (19,21).

نکته جالبی که در این مطالعه به دست آمد، این بود که جهش بسیار نادر 312del14 شایع ترین جهش ژن GJB2 در بین افراد ناشنوا بود، به طوری که این جهش 56/25 درصد جهش های ژن GJB2 را شامل می شود و تا کنون در هیچ منطقه ای از دنیا چنین فراوانی دیده نشده است.

جهش 312del14 اولین بار در سال 1999 توسط Denoyelle و همکارانش در جمعیت فرانسه گزارش شد که به صورت هتروزیگوت در یک فرد ناشنوا با جهش 30delG وجود داشت و حدود 1/2 درصد جهش های ژن GJB2 را تشکیل می داد (22). همچنین در مطالعه ای که بر روی ناشنوایان ایتالیا و اسپانیا در سال 2000 صورت گرفت، فراوانی این جهش 0/47 درصد گزارش شد (23).

به عبارت دیگر فراوانی جهش 312del14 در ناشنوایان استان یزد تقریباً 54 برابر ناشنوایان ایتالیا و اسپانیا و فرانسه می باشد.

در 25 درصد موارد حذف های کوچک، توالی چهار نوکلئوتیدی CCTG در دو طرف ناحیه حذف شده وجود دارد (24). با نگاهی به توالی ژن GJB2 مشخص می شود که در دو طرف ناحیه حذف شده 312del14 نیز این توالی وجود دارد. علاوه بر این در این ناحیه توالی GAA پنج بار تکرار شده است که این تکرار ها می توانند از طریق کراسینگ اور نابرابر و Slippage Replication حذف هایی را ایجاد کنند (25). با توجه

جدول 3: فراوانی جهش در ژن GJB2 و جهش 35delG در نقاط مختلف ایران

جهش استان	GJB2	35delG
سیستان و بلوچستان	$18/200=9$	0
کرمان	$12/130=9/23$	$3/130=2/30$
کرمانشاه	$29/154=18/8$	$17/154=11/03$
همدان	16/5	12/4
یزد	$16/240=6/66$	$4/240=1/66$

جدول 4: نتایج آزمون نسبت فراوانی جهش ژن

استان	Z ملاک	
	GJB2	35delG
یزد و همدان	4/74	3/09
یزد و کرمانشاه	4/24	3/93
یزد و کرمان	0/43	0/97
یزد و سیستان و بلوچستان	1/84	0/96

با استفاده از آزمون نسبت مشخص شد که بین فراوانی جهش در ژن GJB2 و جهش 35delG در استان یزد و استان های همدان و کرمانشاه تفاوت معنی داری وجود دارد (آلفا برابر 0/05)؛ یعنی Z ملاک از Z جدول (1/96) بزرگتر است ولی بین استان یزد و استان های کرمان و سیستان و بلوچستان تفاوت معنی داری وجود ندارد (آلفا برابر 0/05)، یعنی Z ملاک از Z جدول (1/96) کوچکتر است. (جدول 4)

## بحث

همان طور که گفته شد حدود 75-80 درصد ناشنوایی های ارثی، غیر سندرمیک بوده و تقریباً 3/4 موارد ناشنوایی غیرسندرمیک به صورت آتوزومی مغلوب به ارث می رسند. ناشنوایی، بیماری است که از نظر ژنتیکی بسیار متنوع است اما جهش در ژن GJB2 شایع ترین علت ناشنوایی غیر سندرمیک است و تقریباً مسئول نیمی از موارد ناشنوایی آتوزومی مغلوب می باشد.

با توجه به نتایجی که از این مطالعه به دست آمد، مشخص شد که فراوانی جهش در ژن GJB2 در افراد ناشنوای استان یزد

و خصوصاً در جمعیت استان یزد نسبت به سایر کشورهای اروپایی و امریکایی کمتر می باشد. بنابراین باید اختلال در ژنهای دیگری به غیر از GJB2 علت اصلی ناشنوایی حسی-عصبی اتوزومی مغلوب غیرسندرمی در این جمعیت باشد. شناسایی این ژنها بسیار مهم می باشد؛ چرا که ناشنوایی یکی از بزرگترین نقص های حسی عصبی است و صدمات زیادی به بافت اقتصادی و اجتماعی جامعه می زند.

امید است که بتوان هر چه زودتر از آزمایش های ژنتیکی جهت غربالگری کودکان تازه متولد شده سود جست تا زمان تشخیص عارضه ی ناشنوایی را به حداقل رسانده و با مشاوره و پیشگیری صحیح، از بار روانی، اقتصادی، آموزشی و اجتماعی آن کاست.

### سپاسگزاری

در پایان از تمام خانواده های ناشنوایی که در این پروژه شرکت کردند، تشکر و قدردانی می نمایم.

### نتیجه گیری

درصد وجود جهش در ژن GJB2 در افراد ناشنوای ایران

### References

1. Morton NE. *Genetic epidemiology of hearing impairment*. Ann NY Acad Sci 1991; 630:16-31.
2. Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE, et al. *Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the US school-age population*. Am J Med Genet 1993; 46:486-91
3. Van camp G, Smith RJH. *Non-syndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity*. Am J Hum Genet 1997; 60:758-764
4. Nance WE. *The genetics of deafness*. Ment Ret Develop Dis 2003; 9: 109-119.
- 5- خسرو کیانی روشنگر - بررسی توصیفی استفاده از سمعک در مدارس ناشنوایان تهران با راهنمایی مهین صلابی و خسرو گورابی، پایان نامه کارشناسی رشته شنوایی سنجی دانشگاه علوم پزشکی ایران، 1378.
6. Tekin M, Arons KS, Pandya A. *Advances in hereditary deafness*. Lancet 2001; 358: 1082-90.

به نکات فوق، این جهش می تواند مکرراً اتفاق افتاده و این ناحیه به عنوان یک نقطه داغ (Hot Spot) مطرح باشد. اما سؤالی که در اینجا مطرح می شود این است که چرا این جهش فقط در جمعیت ناشنوای استان یزد شایع است؟

از آنجا که این جهش در دیگر مناطق دنیا دیده نشده یا اگر هم دیده شده است، فراوانی آن خیلی کم است، نظریه اثر مؤسس (Founder effect) به جای نقطه داغ (Hot spot) تقویت می شود و وجود یک جد مشترک برای این جهش پیشنهاد می گردد. این احتمال وجود دارد که منشأ این جهش، نواحی مرکزی ایران (احتمالاً استان یزد) باشد. تحقیقات بیشتر مثل آنالیز هاپلوتاایپ DNA خانواده هایی که این جهش را دارند، این مسأله را روشن خواهد کرد.

7. [http:// www.crg.es / deafness](http://www.crg.es/deafness)
8. Goodenough DA, Goliger JA, Paul DL. *Connexins, connexons, and intercellular communication*. Annu Rev Biochem 1996; 65:475-502.
9. Kiang DT, Jin N, Tu ZJ, Lin HH. *Upstream genomic sequence of the human connexin26 gene*. Gene 1997; 199: 165-171.
10. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, et al. *Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans*. Hum Mol Genet 1997; 6: 1605-1609.
11. Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, et al. *Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss*. Am J Hum Genet 1998; 62: 792-799.

12. Gasparini P, Rabionet R, Barbuji G, Melchionda S, Petersen M, Brondum-Nielsen, et al. *High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations*. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG. Eur J Hum Genet 2000; 8: 19-23.
13. Estivill X, Fortina P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Agruma L, et al. *Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness*. Lancet 1998; 351: 394-398.
14. Van Laer L, Coucke P, R F Mueller<sup>b</sup>, G Caethoven<sup>a</sup>, K Flothmann<sup>a</sup>, S D Prasad<sup>c</sup>, et al. *A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment*. J Med Genet 2001; 38: 515-518.
15. Rothrock CR, Murgia A, Sartorato EL; Leonardi E; Wei S; Lebeis SL et al. *Connexin 26 35delG does not represent a mutational hotspot*. Hum Genet 2003; 113: 18-23.
16. <http://www.farhangsara.com/fostyazd.htm>
17. Najmabadi H, Cucci RA, Sahebjam S, Kouchakian N, Farhadi M, Kahrizi K, et al. *GJB2 mutations in Iranian with autosomal recessive non-syndromic sensorineural hearing loss*. Hum Mut 2002; 19:572.
- 18- ابراهیمی - احمد، استاد راهنما: دکتر یوسف شفقتی، پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی. بررسی میزان شیوع جهش ژنی 35delG در ژن کاتکسین (GJB2 یا Cx 26) در افراد مبتلا به ناشنوایی غیرسندرمیک اتوزومی مغلوب در مراجعین به مراکز مشاوره ژنتیک استان همدان در سالهای 1380 تا 1381.
- 19- نجات - مهدیه، استاد راهنما: دکتر کهریزی، پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی. بررسی میزان شیوع جهش ژنی 35delG در ژن کاتکسین (GJB2 یا Cx 26) در افراد مبتلا به ناشنوایی غیرسندرمیک اتوزومی مغلوب در مراجعین به مراکز مشاوره ژنتیک استان کرمان در سالهای 1381 تا 1382.
- 20- بزادگان - نیلوفر، استاد راهنما: دکتر نجم آبادی، پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی. بررسی میزان شیوع جهش ژنی 35delG در ژن کاتکسین (GJB2 یا Cx 26) در افراد مبتلا به ناشنوایی غیرسندرمیک اتوزومی مغلوب در مراجعین به مراکز مشاوره ژنتیک استان کرمان در سالهای 1381 تا 1382.
- 21- نقوی - انوشا، استاد راهنما: دکتر نجم آبادی، پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی. بررسی میزان شیوع جهش ژنی 35delG در ژن کاتکسین (GJB2 یا Cx 26) در افراد مبتلا به ناشنوایی غیر سندرمیک اتوزومی مغلوب در مراجعین به مراکز مشاوره ژنتیک استان سیستان و بلوچستان در سالهای 1381 تا 1383.
22. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, Moatti L, Chauvin P, Garabedian EN, et al. *Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling*. Lancet 1999; 353: 1298-1303.
23. Rabionet R, Zelante L, Lopez-Bigas N, D'Agruma L, Melchionda S, Restagno G, et al. *Molecular basis of childhood deafness resulting from mutations in the GJB2 (connexin 26) gene*. Hum Genet 2000; 106: 40-44.
24. Krawczac M, Cooper M. *Gene deletions causing human genetic disease: mechanisms of mutagenesis and the role of the local DNA sequence environment*. Hum Genet 1991; 86: 425-441.
25. Tom Strachan, *Human Molecular Genetics* 3. 2004. 330-333 .