

Sendromik olmayan işitme kaybının genetiği

Nilüfer Şahin Calapoğlu

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Isparta

Özet

İşitme kaybı, dünya çapında 70 milyonun üzerinde bireyi etkileyen en yaygın algılama bozukluklarından bir tanesidir. Konjenital işitme bozukluklarının insidansı en az 1000 doğumda bir olup bu vakaların yarısı genetik faktörlere bağlıdır. İnsan genom projesinde kaydedilen ilerlemeler neticesinde 30,000 civarında olduğu tahmin edilen insan genlerinin en az %1'inin işitme için gerekli olduğu düşünülmektedir. İç kulağın ve normal işitme süreçlerinin karmaşık yapısı göz önünde bulundurulduğunda yüzlerce farklı gende oluşabilecek değişimin işitme bozukluğu ile sonuçlanabileceği fikri şaşırtıcı değildir. Bugüne kadar, non-sendromik işitme kaybından sorumlu yaklaşık 110 adet genin kromozomal lokasyonu belirlenmiş ve elliden fazla lokusta bulunan gen tanımlanarak karakterize edilmiştir. Derleme niteliğindeki bu çalışmada, otozomal dominant ve resesif non-sendromik işitme kaybından sorumlu yaklaşık 20 gen ve bu genler tarafından ifade edilen protein ürünlerin biyolojik rolleri ile işitme kaybına olan etkilerine değinilecektir.

Anahtar kelimeler: İşitme kaybı, genetik, insan sağrlık genleri

Abstract

The genetics of non-syndromic deafness

Hearing loss is one of the most important defects that affects normal communication with more than 70 million people world-wide. Incidence of congenital hearing impairment is at least 1 in 1000 births, half of which can be attributed to genetic factors. Progress in the Human Genome Project thought that up to %1 of the approximately 30,000 human genes are necessary for hearing. In view of the complex structure of the inner ear and the mechanisms of normal hearing, it is not surprising that changes in hundreds of different genes can result in hearing impairment. Up to now, the chromosomal locations of about 110 genes for non-syndromic deafness have been mapped, and the genes of more than 50 loci have identified. In this review, we focus on the 20 genes causes of autosomal dominant and recessive inherited non-syndromic deafness, their biological roles and the affects on hearing loss.

Key words: Hearing impairment, genetics, human deafness genes

Giriş

İşitme kaybı kişinin konuşma, ifade etme, kavrama ve psikososyal gelişiminde değişikliklere neden olan en yaygın algılama bozukluklarından biridir. Yaklaşık her 1000 çocuktan 1 tanesi prelingual işitme kaybı ile doğar ve bunların yarısı da genetik işitme kaybına sahiptir. Buna göre, bir toplumda genetik sağrlığın görülme oranı 1/2000'dir.

Kalıtsal hastalıkların temel özellikleri, kuşaktan kuşağa aktarılma biçimindedir. Bunun önüne geçilebilmesi için de ilk olarak taşıyıcı bireylerin belirlenmesi gerekir. Doğum öncesi tanı yöntemleri ve genetik danışmanlık ile hastalığın sonraki kuşaklara aktarılması engellenebilir. Son zamanlarda, kalıtsal hastalıklara neden olan gen ve mutasyonlarının toplumsal profillerinin çıkartılması yönünde yapılan

yoğun çalışmalar, bu tip hastalıklardan korunma yönünden büyük önem arz etmektedir.

İşitme Bozuklukları ve Sınıflandırılmaları

İşitme bozuklukları, genetik veya genetik olmayan, prelingual veya postlingual ve sendromik veya non-sendromik olmak üzere etiolojisine, fenotipine, başlama yaşına veya şiddetine göre sınıflandırılabilir (Tablo-1) (1-3). Genetik kökenli işitme bozuklukları, tek bir gendeki mutasyonun (monogenik) veya farklı genlerdeki mutasyonların kombinasyonları ile birlikte çevresel faktörlerin ortak sonucu (multifaktöriyel) olarak da gerçekleşebilmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki sağrlık vakalarının yaklaşık %60'ı genetik defektlerin bir sonucudur. Bu vakaların yaklaşık %50'sinde işitme kaybı monogenik nedenlere bağlıdır. Sağrlığa sebep olan genlerin sayısının 50-100 arasında değiştiği düşünülmektedir. Genetik olmayan işitme kayıpları ise çevresel faktörlerden sayılan perinatal

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU
SDÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı - Isparta
Tel: 0 246 2113340 Fax: 0 246 2371165
E-mail: nilufersahin@yahoo.com / nilufersahin@med.sdu.edu.tr

enfeksiyonlar, salyangoz (cochlea)'u etkileyen akustik veya serebral travmalar veya aminoglikozid antibiyotikler gibi ototoksik ilaçların kullanımı sonucu oluşabilmektedir (4-6).

Tablo 1: İşitme kayıplarının sınıflandırılması (2)

Kriterler	Kategoriler
Sebebi	Genetik Genetik olmayan
Başlama	Prelingual Postlingual
Fenotip	Sendromik Sendromik olmayan
Tip	Sensorinöral İletici tip Miks tip
Şiddet	Normal işitme 0-20 dB Hafif işitme kaybı 21-40 dB Orta derecede işitme kaybı 41-60 dB Orta-şiddetli işitme kaybı 61-80 dB Şiddetli işitme kaybı 81-100 dB Derin işitme kaybı >100 dB

Konuşma gelişiminden önce (prelingual) ortaya çıkan monogenik işitme kayıplarının kalıtım kalıplarına bakıldığında, hastaların %75'inde otozomal resesif, %20'sinde otozomal dominant, %5'inde X'e bağlı ve %1'inden daha azında mitokondrial kalıtım gözlenmiştir (7, 8). Kalıtsal sağırılık, herhangi bir klinik özellik içermeyen non-sendromik sağırılıktan bir veya birkaç farklı spesifik klinik bulguyla seyrederek sendromik sağırılığa kadar geniş bir yelpaze gösterir. Postlingual işitme kaybı prelingual işitme kaybından daha sıktır. 30-50 yaşındaki populasyonun %0.3'ü ve 60-70 yaşındaki populasyonun da %2.3'ü 65 dB'lik bir işitme kaybına sahiptir. Postlingual işitme kayıplı vakaların çoğunluğu multifaktoriyel kalıtıma sahiptir, fakat var olan monogenik formları da genel olarak otozomal dominant kalıtım kalıbı gösterir (9).

Sağırılık tanınan bir fenotip sergilemekle birlikte, farklı bulgular da verebilmekte (sendromik işitme kaybı, SHL) veya daha basit şekilde görülebilmektedir (non-sendromik işitme kaybı, NSHL). Sendromik işitme kaybı, sağırılığın bir veya birkaç spesifik diğer anomalilerle kombinasyonunu ifade etmektedir. En çok bilinen örnekler Waardenburg, Usher, Pendred ve Alport sendromlarıdır (10-12).

Kalıtsal işitme kayıplı vakaların büyük çoğunluğu sensorinöral, iletilici veya karma olabilen periferik işitsel defekte bağlı olarak gelişmiştir. Sendromik işitme kaybı gösteren vakaların çoğunda kayıp iletilim tipi iletilici veya mikstir (10).

İşitme Bozuklukları İle İlgili Gen Lokalizasyon Çalışmaları

Non-sendromik genetik işitme bozuklukları ile çevresel faktörlere bağlı olarak gelişen işitme bozuklukları klinik muayene ile birbirlerinden ayırt edilememektedir. Ancak yapılacak genetik testler neticesinde, ailede görülen sağırılığın genetik bir kökeninin var olup olmadığı anlaşılabilir ve kesin teşhis konulabilmektedir. İşitme bozukluğuna neden olan, genomik lokalizasyonları tam olarak belirlenmiş lokuslara ve tanımlanmış genlere bağlantının var olup olmadığı belirlenerek sonuca ulaşılabilmektedir. Gen lokalizasyon çalışmalarının başlangıcında, yalnızca sendromik işitme kaybına neden olan genlerin lokalizasyonları belirlenmiş ve tanımlanmıştır. 1994 yılına kadar non-sendromik işitme kaybından sorumlu olan yalnızca 3 genin lokusu insan genomu üzerinde haritalanmıştır (2). Sendromik formlar ise, beraberlerinde gelen semptomlarına bağlı olarak sınıflandırılabilirler. Günümüzde bağlantı (linkage) analizi ile farklı kromozomlarda non-sendromik işitme kaybına neden olan birçok gen haritalanmıştır. Sağırılığın non-sendromik formu için, çok sayıda gen lokusu DFN (DeaFNess) olarak adlandırılmış ve keşiflerindeki kronolojik sıraya göre numaralandırılmıştır. Non-sendromik otozomal dominant lokuslar DFNA, otozomal resesif lokuslar DFNB ve X'e bağlı lokuslar DFN olarak gösterilmektedir (13).

Aralık-2004 tarihi itibarıyla 54 adet DFNA, 53 adet DFNB, 8 adet DFN ve 2 adet de mitokondrial sağırılık lokusu tanımlanmıştır. DFNA lokuslarından 25, DFNB lokuslarından 22, DFN ve mitokondrial lokuslardan 2'ser tanesinin geni klonlanmıştır (Tablo 2) (7, 13). Bu genlerden bazılarının fonksiyonunun ne olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir (7).

İşitme Kaybından Sorumlu Genler ve Biyolojik Roller

DIAPH1: İnsan DFNA1 protein ürünü DIAPH1'i kodlayan gen, formin gen ailesinin bir üyesi olup sitokinezde ve hücre polaritesinin oluşturulmasında görev alır (14, 15). Bütün forminler; N-uç kısmında Roh-bağlanma, merkez kısmında poliprolin dizileri ve C-uç kısmında formin-homology bölgeleri taşırlar. Roh, özellikle siller için önemli olan aktin polimerizasyonunu kontrol eder. DIAPH1; beyin, kalp, plasenta, akciğer, böbrek, pankreas, karaciğer ve iskelet kasını içine alan çok sayıda dokuda ekspres edilir. DIAPH1'in aktin ağının oluşumunda görev aldığı ve stereosilyaların yapıları için gerekli olduğu düşünülmektedir (16-18).

Tablo 2: İnsan sendromik olmayan işitme kaybından sorumlu olan genler ve biyolojik rolleri (15, 17)

Biyolojik rolü	Gen ürünü	Gen Sembolü	NSHL lokusu/lokalizasyonu	Mutasyonun diğer fenotipleri
Adezyon	Cadherin 23	CDH23	DFNB12/10q21-q22	Usher sendromu 1D
	Protocadherin 15	PCDH15	DFNB23/10q21-q22	Usher sendromu 1F
Hücre iskeleti	Diaphanous 1	DIAPH1	DFNA1/5q31	-
	Cytoplasmic 2	ACTG1	DFNA20,A26/17q25.3	-
	Hypothetical protein	ESPN	DFNB36/1p36.3	-
Enzim	TMPRSS3	TMPRSS3	DFNB8,B10/21q22.3	-
Ekstraselüler matriks	Cochlin	COCH	DFNA9/14q12-q13	-
	2(XI) collagen	COL11A2	DFNA13/7q22.1	Tip3Stickler Sendromu
	Otoancorin	OTOA	DFNB22/6p12.2	-
	-tectorin	TECTA	DFNA8,A12,B21/11q22-q24	-
Gap junction	Connexin 26	GJB2	DFNB1,A3/13q12	Keratodermi
	Connexin 30	GJB6	DFNB1,A3/13q12	Clouston sendromu
	Connexin 31	GJB3	DFNA2/1p34	-
	Connexin 43	GJA1	- /6q21-q23.2	-
İyon kanalı, taşıyıcı	KCNQ4	KCNQ4	DFNA2/1p34	-
	Pendrin	SLC26A4	DFNB4/7q31	Pendred sendromu
İntegral membran proteini	TMC1	TMC1	DFNB7,B11,A36/9q13-q21	-
	TMIE	TMIE	DFNB6/3p14-p21	-
	Wolframin	WFS1	DFNA6,A14/4p16	Wolfram sendromu
Motor	Myosin IA	MYO1A	DFNA48/12q13-q15	-
	Myosin IIA	MYO3A	DFNB30/10p12.1	-
	Myosin VI	MYO6	DFNA22,B37/6q13	-
	Myosin VIIA	MYO7A	DFNB2,A11/11q12.3	Usher sendromu 1B
	Myosin XVA	MYO15A	DFNB3/17p11.2	-
	Myosin ağır zinciri	MYH9	DFNA17/22q11.2	-
	Myosin ağır zinciri	MYH14	DFNA4/19q13.3	-
	Prestin	PRES (SLC26A5)	- /7q22.1-q22.2	-
Makromolekül organizasyonu	Harmonin	USH1C	DFNB18/11p15.1	Usher sendromu 1C
	Whirlin	WHRN	DFNB31/9q32-q34	-
	Dfna5	DFNA5	DFNA5/7p15	-
Nöron/sinaps	Otoferlin	OTOF	DFNB9/2p22-p23	-
Tight junction	Claudin 14	CLDN14	DFNB29/21q22	-
Translasyon	12srRNA	-	mitokondrial gen	-
	TRNA-Ser(UNC)	-	mitokondrial gen	Miyoklonik epilepsi
Transkripsiyon regülatörü	EYA4	EYA4	DFNA10/6q22-q23	-
	POU3F4	POU3F4	DFN3/Xq21.1	-
	POU4F3	POU4F3	DFNA15/5q31	-
	TFCP2L3	TFCP2L3	DFNA28/8q22	-
Nörolojik gelişim	Dystonia protein 1	TIMM8A	DFN1/Xq22	Tranebjaerg sendr
Fonksiyonu bilinmeyen	Crystalline	CRYM	- /16p13.11-p12.3	-
	Stereocilin	STRC	DFNB16/15q15	-

TMPRSS3: TMPRSS3 iç kulağın gelişimi ve muhafazası için veya perilemf ve endolenfin bileşenleri için gerekli olduğu bilinmektedir. TMPRSS3'ün serin proteaz domainine sahip olması nedeni ile bir proteaz aktivitesinin olduğu fikri ağır basar (19-22). TMPRSS3'ün potansiyel substratlarından bir tanesinin epitelial sodyum kanalı EnaC olduğu ve iç kulakta endolenfin sodyum homeostazisinde rol oynadığı düşünülmektedir (23, 24).

COL11A2: Kollajen 11'in 2 alt birimini kodlayan COL11A2 genine ait mutasyonlar otozomal dominant olup, progressif olmayan non-sendromik orta şiddette işitme kaybına sahip (DFNA13) ailelerde rapor edilmiştir (25). Farelerde bu genin bozulması tektorial membrandaki kollajen fibrillerin organizasyonunun bozulmasına neden olmakta ve sağırlığa yol açmaktadır (26).

TECTA: TECTA, koklea için spesifik bir protein olan -tectorin'i kodlar (27). Alfa-tectorin, tektorial membranın kollajen olmayan glikoprotein bileşenlerinin en büyüğüdür. -tectorin proteinleri birbirleri ile çapraz bağ yapar ve tektorial membranın kollajen olmayan matriksini oluşturmak üzere -tectorin ile etkileşime girerler (28). Bu iki protein korti organındaki tektorial membranda bulunan proteinlerin yaklaşık %50'sini oluşturur. -tectorin yalnızca kokleanın tektorial membranında ve vestibülünün sensori epitelinde eksprese edilir. Tektorial membran, mekanoelektriksel iletinin korti organı tarafından gerçekleştirilebilmesi için hayati önem taşır. Ses uyarıları sırasında tektorial membran korti organına ters yönde hareket ederek steriosiliaların uçlarını bükür. Böylece elektriksel uyarı başlatılır. Tectorin mutasyonları, tektorial membranın sesin iletilmesindeki aracılık fonksiyonunu bozar (29).

COCH: Otozomal dominant postlingual işitme kaybının en yaygın sebebi olan DFNA9 20 ile 30'lu yaşlarda başlamakta, 40-50'li yaşlara gelindiğinde ise yüksek frekansların tümünü kapsayan derin işitme kaybına dönüşmektedir (30). COCH özellikle koklea ve vestibular sistemde eksprese edilmektedir (31). COCH'un işitme sistemi içindeki spesifik fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber, kokleanın ekstraselüler matriksi içinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (32). COCH mutasyonuna bağlı olarak işitme kaybı gelişen hastaların koklea ve vestibular sistemlerinde asidik mukopolisakaritlerin biriktiği görülmüş ve hastalarda genellikle vestibüler fonksiyon bozukluğu belirtilmiştir (33). Etkilenmiş bireylerde temporal kemiğin histopatolojik ve elektronmikroskopik çalışmaları gliosaminoglikan

granüllerle birlikte mikrofibriller maddelerin varlığını ve tip II kollajenin yokluğunu göstermiştir (34). Bu da kokleadaki diğer yapısal proteinlerin sürekliliği için COCH'un önemli olduğunu düşündürmektedir.

Konneksinler: Gap junctionlar, en az onüç üyesinin olduğu bilinen ve konneksin gen ailesi tarafından kodlanan konneksin proteinlerinin oluşturduğu kanallardır. Bu kanallar, küçük moleküllerin hücreler arası geçişine imkan vererek hücreler arası haberleşmede önemli rol alırlar (35, 36). Kulaktaki epitel destek hücrelerinde ve fibrositlerdeki konneksin kanal ağları, mekanoelektriksel iletim sırasında potasyum iyonlarının siterosilialara girmesine ve siteriovaskularis üzerinden döngünün tamamlanmasına imkan verirler (37). Konneksin 26 (Cx26, gap junction protein 26)'yı kodlayan GJB2, GJB3 (Cx30), GJB6 (Cx31) ve GJA1 (Cx43) kalıtsal işitme kaybından sorumlu olduğu bilinen konneksin genleridir. Gap junction proteini $\alpha 2$ (GJB2) geni olarak da adlandırılan Cx26 geni non-sendromik işitme kaybına neden olarak tanımlanan ilk genidir (38). Bu gendeki mutasyonlar iki tip non-sendromik işitme kaybına neden olmaktadır. Birincisi DFNB1 olup en sık görülen otozomal resesif non-sendromik işitme kaybıdır ve konjenital, prelingual işitme kayıplarının tamamının %20'sini teşkil eder (39).

Konneksin 26 mutasyonlarından biri olan 35. pozisyondaki bir guaninin delesyonu, DFNB1 lokusuna bağlantı gösteren işitme kayıplı bireylerin çoğunda görülmektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Akdeniz toplumlarında görülen patolojik Cx26 mutasyonlarının yaklaşık %70'ini 35delG oluşturmaktadır (40-42). Bu toplumlarda %1.5 - %2.5 gibi yüksek taşıyıcılık vardır (43-45). 35delG mutasyonunun yüksek sıklıkta görülmesi, mutasyona uğrayan bölgenin hot-spot bir bölge olabileceği veya mutasyonun tek bir atadan gelen founder effect olabileceği teorileri ile izah edilmeye çalışılmaktadır (46).

KCNQ4: KCNQ4 geni potasyum kanalı kodlayan gen süper ailesinin bir üyesidir. Bu süper aile KCNQ1 ve KCNE1 genlerini de içerir ve bu genlerin mutasyonları işitme kaybına neden olur (47-49). KCNQ4 geni ürünü muhtemelen silli hücrelerin bazolateral tarafında potasyum kanalı oluşturarak potasyum iyonlarının silli hücrelerden destek hücrelerine akışını sağlamaktadır (50). Potasyum iyonları daha sonra destek hücreleri ile siteriavaskularis arasındaki konneksin kanalları aracılığı ile döngüyü tamamlayarak KCNQ1 ve KCNE1 gen ürünlerinin oluşturduğu potasyum kanallarından geçer ve sitria

vaskularisten endolenfe salgılanır. Bu proteinler, ayrıca kalpteki potasyum homeostazisinde de görev alırlar (47, 51).

OTOF: Bazı miyopatilerde bozukluğu görülen dysferlin proteinine homoloji gösteren otoferlin proteinini kodlayan OTOF geni iç silli hücrelerde, utriculusta ve sacculusta eksprese edilir (52, 53). Muhtemelen membran yapısındaki vesiküllerin plazma membranına taşınmasında rol oynamaktadır (54).

Konvansiyonel Olmayan Miyozinler: Miyozin genleri, mekanik güç sağlayan proteinleri kodlayan geniş bir gen ailesinin üyesidir. Miyozinler aktinle dolu olan siterosilialarda ve aktince zengin olan kütikula tabakasında mevcuttur. Siteriosiliaların uç bağlatılarının gerginliğinden ve hareketinden sorumlu olan miyozinler aynı zamanda silli hücrelerin hücre iskeleti organizasyonundan da sorumludurlar (55). Miyozin proteini süperalesi toplam 15 sınıftan oluşmaktadır. Bunlardan “konvansiyonel miyozinler”, class II miyozinlerden olup, iki başlı filament şeklindeki yapıları ile kas kasılımının temelini oluşturarak kas ve kas olmayan hücrelerde ifade edilirler. Geride kalan 14 sınıf, filament oluşturmeyen miyozinlerdir ve “konvansiyonel olmayan miyozinler” olarak adlandırılırlar (55).

Konvansiyonel olmayan miyozinler; endositoz, iyon kanallarının regülasyonu, kalmodulinin lokalizasyonu, keseciklerin ve sitoplazmadaki partiküllerin hareketleri ve iç kulak hücresi siterosiliaların bağlanması gibi farklı bir çok görevde yer alırlar. Kulakta bulunan konvansiyonel olmayan miyozinler siteriosiliaların organizasyonunda ve uç bağlantıların hareketinde görev alırlar (56).

İç kulakta miyozin VIIA, hem işitme duyusuna ait organlar hem de vestibüler duyuşal epiteldeki silli hücrelerde eksprese edilirken, iç kulaktaki diğer hücreler tarafından eksprese edilmemektedir. Bu protein, silli hücrelerin sitoplazmasında ve siterosilialarında bulunur. Miyozin VIIA'nın, taşınım mekanizmasının bir parçası olduğu düşünülmektedir. Membran trafiğindeki bir bozukluk duyuşal silli hücreleri ölüme götürürken sağırlığa da sebep olmaktadır (57-63).

Miyozin XV'in iç kulaktaki rolü, shaker-2 ve mutant shaker-2 farelerden elde edilen dokuların elektron mikroskobu ile incelenmesi sonucunda ortaya konmuştur. Mutant farelerden alınan doku örneklerinde silli hücrelerin bulunduğu, fakat hem iç hem de dış silli hücrelerin siterosilialarının uzunluğunun normalin ancak 1/10'u kadar olduğu

gözlenmiştir (56, 66). Siterosilialar sesin fiziksel uyarısının kokleadan elektriksel uyarılara taşınmasında ve buradan da işitsel sinirlerin uyarımında görev alırlar. Shaker-2 farelerde gözlenen çok kısa siterosilialar, işitme probleminin nedenini ortaya koymakta ve miyozin XV'in silli hücrelerdeki siterosilia sitoiskeletinin yapımında ve/veya korunmasında rolününün olduğunu düşündürmektedir (64-66).

SLC26A4: Pendred sendromu sensörinöral işitme kaybı, iç kulak malformasyonları ve guatr ile birlikte seyreden kalıtsal işitme kayıplarının %10'unda görülen otozomal resesif bir hastalıktır (67, 68). Pendred sendromu tarif edildikten yüzyıl sonra, bu sendromdan sorumlu genin SLC26A4 olduğu bulunmuştur (69).

SLC26A4 geninin kodladığı pendrinin ilk olarak sülfat taşıyıcılara gösterdiği homolojiden dolayı bir sülfat taşıyıcısı olduğu hipotezi öne sürülmüş, fakat Pendred sendromlu bireylerdeki troid hücrelerinde sülfat taşınımı olayında bozulmanın olmadığı saptanmıştır (70, 71). Bu hastalarda tiroid bozukluklarını, bozulmuş iyot taşınımı açıklarken, hatalı koklea gelişimi ve işitme bozukluğunu da klor transportundaki eksiklik açıklamaktadır. Bozulmuş klor transportu kokleada anormal sıvı akışına neden olabilmekte, bu da vestibular sıvı kanallarının genişlemesine ve işitme kaybına yol açabilmektedir (72-74).

Transkripsiyon faktörleri: POU3F4 geninin içinde veya çevresindeki mutasyonlar, stapes tabanının fiksasyonu ile karakterize olup, X'e bağlı non-sendromik progressif işitme kaybına neden olur ve DFN3 olarak adlandırılırlar (75-78). Diğer bir POU3 geni olan POU4F3 ise, DFNA15'den sorumlu tutulmakta ve otozomal dominant formda işitme kaybına neden olmaktadır (79).

POU3F4 ve POU4F3 genleri transkripsiyon faktörü kodlayan POU ailesine aittir. POU3F4 geni iç ve orta kulağın mezenşimasında eksprese olup, kemiklerin olgunlaşmasında görev alır. POU3F4'ün hedef alınarak inaktive edilmesi ile oluşturulan mutant farelerde kemiksi labirentlerin ve orta kulak kemiklerinin anormal gelişimi gösterilmiştir. POU4F3 yalnızca silli hücrelerde eksprese edilir. Bu gen korti organındaki hücrelerin hayatlarını devam ettirmesinde önemli olan genlerin transkripsiyonunu düzenler (80-82).

Mitokondrial Sağırlık: Büyük nüklear genomun aksine, mitokondrial genom yalnızca 16569 baz çiftine sahiptir ve 13 protein, 22 tRNA ve 2 rRNA kodlar.

Küçük boyutuna rağmen mitokondrial genomdaki mutasyonlar nöropati, miyopati, kardiomyopati, retinal dejenerasyon, diabetes mellitus ve işitme kaybı gibi çok çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. İşitme kaybı başka bulgularla birlikte olabildiği gibi tek bir bulgu olarak da görülmektedir (83). İki mitokondrial genin (12SrRNA ve tRNA^{ser}(UGN)) mutasyonu yalnızca sağlıklıyla sonuçlanabilmektedir. 12SrRNA genindeki mutasyon Asya ve İspanya sağırılığının sık nedenlerinden biridir (84, 85). tRNA^{ser}(UGN) genindeki mutasyonların da izole sağırılığa neden olduğu gösterilmiştir. Bu gendeki mutasyon, mitokondrial genomdaki sağırılığa en sık neden olan ikinci mutasyondur (86).

Konuşmak, insanlar arasındaki en önemli iletişim yoludur. Konuşmanın öğrenilmesinde en temel unsur ise işitmedir. İşitme kaybı, çocuğun konuşmayı öğrenmesini etkileyen ve devamında sosyal ve duygusal sorunlara yol açabilen bir rahatsızlıktır. Bir bebeğin konuşmaları analiz etmeye başlamasından önce, yani ilk altı ay içerisinde, işitme kaybına sahip olup olmadığının belirlenmesi ve hayatının geri kalan kısmında buna yönelik bir eğitim alması oldukça önemlidir. Bu nedendir ki, geçen birkaç yıl içerisinde Avrupa, İskandinavya, Güney Amerika ülkeleri ve daha bir çok ülkede yeni doğan bebeklerdeki işitme kayıplarının belirlenmesi adına ulusal tarama programları geliştirilmiş ve işleyişe konulmuştur. Yeni doğan işitme kayıplarının temelinde yatan genetik bozuklukların tanımlanabilmesi ise moleküler genetik tetkikler ile mümkündür. Normal ve patolojik işitme fonksiyonlarının temelindeki moleküler mekanizmaların büyük bir bölümü halen bilinmemektedir. Sendromik olmayan işitme kayıpları ile ilgili olarak, insanlar ve fareler üzerinde yapılan araştırmalar neticesinde bu moleküler mekanizmaların bir kısmı aydınlatılmıştır. Tanımlanan genlerin büyük bölümünün iyonik hemostaz ve silli hücrelerin sitereosilialarının gelişimi ve yapısıyla alakalı olduğu bulunmuştur.

Dünyada ve ülkemizde, özellikle Cx26 genindeki mutasyonlar gibi “yaygın mutasyonlar” için genetik testler akademik araştırmalar düzeyinde veya özel klinik tanı laboratuvarlarında yapılmaktadır. Fakat daha sağlıklı nesiller için bu genlerin sayısının artırılması ve çalışmaların rutine dönüştürülmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Petit C, Levilliers J, Hardelin JP. Review: Molecular genetics of hearing loss. *Annu Rev Genet.* 2001,(35):589-646.
2. Willems PJ. Review:Genetic causes of hearing loss. *N Engl J Med* 2000; (342):1101-28.
3. Hone SW, Smith RJH. Genetics of hearing loss. *Semin Neonatol* 2001; 6:531-541.
4. Parving A, Newton V. Guidelines for description of inherited hearing loss. *J Audiol Med* 1995; (4):2-5.
5. Fraser GR. The causes of profound deafness in childhood. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976:11-48.
6. Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 1991; (630):16-31.
7. Friedman TB, Griffith AJ. Review: Human nonsyndromic sensorineural deafness. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2003; (4):341-402.
8. Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. *Nat Genet* 1996; (14):385-91.
9. Davis AC. The prevalence of hearing impairment and reported hearing disability among adults in Great Britain. *Int J Epidemiol* 1989; (18):911-7.
10. Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM. Jr., eds.: Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford University Press, 1995:337-9.
11. Van Camp G, Willems PJ, Kunts H, Marres H, Smith RJ: Recent developments in genetic hearing impairment. *J Audiol Med* 1998; (7):120-33.
12. Van Camp G, Willems PJ, Smith RJH: Nonsyndromic hearing impairment: Unparalleled heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1997; (60):758-64.
13. Van Camp G, Smith R: Antwerp Hereditary Hearing Loss Homepage. <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>.
14. Alberts AS. Diaphanous-related Formin homology proteins. *Curr Biol.* 2002; 12:R796.
15. Leon PE, Raventos H, Lynch E, Morrow J, King MC. The gene for an inherited form of deafness maps to chromosome 5q31. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:5181-4.
16. Leon PE, Bonilla JA, Sanchez JR, Vanegas R, Villalobos M, Torres L, et al. Low frequency of hereditary deafness in man with childhood onset. *Am J Hum Genet* 1981; 33(2):209-14.
17. Lynch ED, Lee MK, Morrow JE, Welch PL, Leon PE, King MC. Non-syndromic deafness

- DFNA1 associated with mutation of a human homolog of the Drosophila gene diaphanous. *Science* 1997; 278:1315-8.
18. Petersen MB. Non-syndromic autosomal-dominant deafness. *Clin Genet* 2002; 62:1-13.
 19. Ben-Yosef T, Wattenhoffer M, Riazuddin S, Ahmed ZM, Scott HS, Kudoh J, et al. Novel mutations of TMPRSS3 in four DFNB8/10 families segregating congenital autosomal recessive deafness. *J Med Genet* 2001; 38(6):396-400.
 20. Masmoudi S, Antonarakis SE, Schwede T, Ghorbel AM, Gratri M, Pappasavas MP, et al. Novel missense mutations of TMPRSS3 in two consanguineous Tunisian families with non-syndromic autosomal recessive deafness. *Hum Mutat* 2001; 18(2):101-8.
 21. Scott HS, Kudoh J, Wattenhoffer M, Shibuya K, Berry A, Chrast R, et al. Insertion of beta-satellite repeats identifies a transmembrane protease causing both congenital and childhood onset autosomal recessive deafness. *Nat Genet* 2001; 27:59-63.
 22. Wattenhofer M, Di Iorio MV, Rabionet R, Dougherty L, Pampanos A, Schwede T, et al. Mutations in the TMPRSS3 gene are a rare cause of childhood nonsyndromic deafness in Caucasian patients. *J Mol Med* 2002; 80:124-31.
 23. Grunder S, Muller A, Poppersberg JP. Developmental and cellular expression pattern of epithelial sodium channel alpha, beta and gamma subunits in the inner ear of the rat. *Eur J Neurosci* 2001; 13:641-8.
 24. Guipponi M, Vuagniaux G, Wattenhoffer M, Shibuya K, Vazquez M, Dougherty L, et al. The transmembrane serine protease (TMPRSS3) mutated in deafness DFNB8/B10 activates the epithelial sodium channel (EnaC) in vitro. *Hum Mol Genet* 2002; 11:2829-36.
 25. McGuirt WT, Prasad SD, Griffith AJ, Kunst HP, Green GE, et al. Mutations in COL11A2 cause non-syndromic hearing loss (DFNA13). *Nat Genet* 1999; 23:413-9.
 26. Thalmann I. Collagen of accessory structures of organ of corti. *Connect Tissue Res* 1993; 29:191-201.
 27. Legan PK, Rau A, Keen JN, Richardson GP. The mouse tectorins. Modular matrix proteins of the inner ear homologous to components of the sperm-egg adhesion system. *J Biol Chem* 1997; 272:8791-801.
 28. Verhoeven K, Van Laer L, Kirschhofer K, Legan PK, Haghes DC, Schatteman I, et al. Mutations in the human alpha-tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. *Nat Genet* 1998; 19:60-2.
 29. Naz S, Alasti F, Mowjoodi A, Riazuddin S, Sanati MH, Friedman TB, et al. Distinctive audiometric profile associated with DFNB21 alleles ofTECTA. *J Med Genet* 2003; 40: 360-3.
 30. Manolis EN, Yandavi N, Nadol JB Jr, Eavey RD, McKenna M, Rosenbaum S, et al. A gene for non-syndromic autosomal dominant progressive postlingual sensorineural hearing loss maps to chromosome 14q12-13. *Hum Mol Genet* 1996; 5(7):1047-50.
 31. Robertson NG, Lu L, Heller S, Merchant SN, Eavey RD, McKenna M, et al. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human non-syndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet* 1998; 20(3):299-303.
 32. Robertson NG, Skrovak AB, Yin Y, Weremowicz S, Johnson KR, Kovatch KA, et al. Mapping and characterization of a novel cochlear gene in human and in mouse: a positional candidate gene for a deafness disorder, DFNA9. *Genomics* 1997; 46(3):345-54.
 33. Khetarpal U. Autosomal dominant sensorineural hearing loss. Further temporal bone findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:106-8.
 34. Khetarpal U, Schuknecht HF, Gacek RR, Holmes LB. Autosomal dominant sensorineural hearing loss. Pedigrees, audiologic findings, and temporal bone findings in two kindreds. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:1032-42.
 35. Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Adams JC. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol* 1995; 191:101-18.
 36. Goodenough DA, Goliger JA, Paul DL. Connexins, connexons, and intercellular communications. *Annu Rev Biochem* 1996; 65:475-502.
 37. Bruzzone R, White TW, Paul DL. Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. *Eur J Biochem* 1996; 238:1-27.
 38. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997; 387:80-3.
 39. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, et al. Connexin 26

- mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet* 1997; 6(9):1605-9.
40. Scott DA, Kraft ML, Carmi R, Ramesh A, Elbedour K, et al. Identification of mutations in the connexin 26 gene that cause autosomal recessive non-syndromic hearing loss. *Hum Mutat* 1998; 11(5):387-94.
41. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, et al. Clinical features of the prevalent form of the childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet* 1999; 353:1298-303.
42. Estivill X, Fortina P, Surrey S, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998; 351:393-8.
43. Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G, Melchionda S, Petersen M, Brondum-Nielsen K, 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.
44. Green GE, Scott DA, McDonald JM, Woodworth GG, Sheffield VC, Smith RJ. Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. *JAMA* 1999; 281:2211-6.
45. Barış I, Kılınc MO, Tolun A. Frequency of the 35delG mutations in the connexin26 gene in Turkish hearing-impaired patients. *Clin Genet* 2001; 60(6):452-5.
46. Tekin M, Akar N, Cin S, Blanton SH, Xia XJ, Liu XZ, et al. Connexin 26 (GJB2) mutations in the Turkish population: implications for the origin and high frequency of the 35delG mutations in Caucasians. *Hum Genet* 2001; 108(5):385-9.
47. Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, Lutjohann B, El-Amraoui A, Marlin S, et al. KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell* 1999; 96(3):437-46.
48. Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, Haverkamp W, Chen Q, Sun Y, et al. KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nat Genet* 1997; 17:267-8.
49. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet* 1997; 15:186-9.
50. Kharkovets T, Hardelin JP, Safieddine S, Schweizer M, El-Amraoui A, Petit C, et al. KCNQ4, a K⁺ channel mutated in a form of dominant deafness, is expressed in the inner ear and the central auditory pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:4333-8.
51. Coucke PJ, Van Hauwe P, Kelley PM, Kunst H, Schatteman I, Van Velzen D, et al. Mutations in the KCNQ4 gene are responsible for autosomal dominant deafness in four DFNA2 families. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1321-8.
52. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, El-Amraoui A, Mustapha M, Salem N, et al. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet* 1999; 21(4):363-9.
53. Yasunaga S, Petit C. Physical map of the region surrounding the OTOFERLIN locus on chromosome 2p22-p23. *Genomics* 2000; 66(1):110-2.
54. Denoyelle F, Petit C. DFNB9. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61:142-4.
55. Seller JR. Protein profiles: Myosin. London: Oxford Univ. Press, 1999.
56. Friedman TB, Sellers JR, Avraham KB. Unconventional myosins and the genetics of hearing loss. *Am J Med Genet* 1999; 89:147-57.
57. Weil D, Küssel P, Blanchard S, Levy G, Levi-Acobas F, Drira M, et al. The autosomal recessive isolated deafness, DFNB2, and Usher 1B syndrome are allelic defects of the myosin-VIIA gene. *Nat Genet* 1997; 16:191-3.
58. Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J, et al. Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type IB. *Nature* 1995; 374:60-1.
59. Liu XZ, Walsh J, Mburu P, et al. Mutations in the myosin VIIA gene cause non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1997; 16:188-90.
60. Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM Jr. Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford University Press, 1995:337-9.
61. Keats BJB, Corey DP. The Usher syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 89:158-66.
62. Levy G, Levi-Acobas F, Blanchard S, et al. Myosin VIIA gene: heterogeneity of the mutations responsible for Usher syndrome type IB. *Hum Mol Genet* 1997; 6:111-6.
63. Kelley PM, Weston MD, Chen ZY, Orten DJ, Hasson T, Overbeck LD, et al. The genomic structure of the gene defective in Usher syndrome

- type IB (MYO7A). *Genomics* 1997; 40:73-9.
64. Anderson DW, Probst FJ, Belyantseva IA, Fridell RA, Beyer L, Martin DM, et al. The motor and tail regions of myosin XV are critical for normal structure and function of auditory and vestibular hair cells. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1729-38.
 65. Wang A, Liang Y, Fridell RA, Probst FJ, Wilcox ER, Touchman JW, et al. Association of unconventional myosin MYO15 mutations with human nonsyndromic deafness DFNB3. *Science* 1998; 280:1447-51.
 66. Liang Y, Wang A, Belyantseva IA, Anderson DW, Probst FJ, Barber TD, et al. Characterization of the human and mouse unconventional myosin XV genes responsible for hereditary deafness DFNB3 and Shaker 2. *Genomics* 1999; 61:243-58.
 67. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Andrews M, McDonald JM, Bishop JR, et al. Functional deafness of the PDS gene product are associated with phenotypic variation in patients with Pendred syndrome and non-syndromic hearing loss (DFNB4). *Hum Mol Genet* 2000; 9:1709-15.
 68. Abe S, Usami S, Hoover DM, et al. Fluctuating sensorineural hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct maps to 7q31, the region containing the pendred gene. *Am J Med Genet* 1999; 82:322-8.
 69. Bogazzi F, Russo D, Raggi F, Ultimieri F, Berrettini S, Forli F, et al. Mutations in the SLC26A4 (pendrin) gene in patients with sensorineural deafness and enlarged vestibular aqueduct. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(5):430-5.
 70. Usami S, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Van Camp G, Kimberling WJ. Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS gene mutations. *Hum Genet* 1999; 104:188-92.
 71. Coyle B, Reardon W, Herbrick JA, Tsui LC, Gausden E, Lee J, et al. Molecular analysis of the PDS gene in Pendred syndrome (sensorineural hearing loss and goitre). *Hum Mol Genet* 1998; 7:1105-12.
 72. Li XC, Everett LA, Lalwani AK, Desmulch D, Friedman TB, Green ED, et al. A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1998; 18:215-7.
 73. Baldwin CT, Weiss S, Farrer LA, De Stetano AL, Aldair R, Franklyn B, et al. Linkage of congenital, recessive deafness (DFNB4) to chromosome 7q31 and evidence of genetic heterogeneity in the Middle Eastern Druze population. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1637-42.
 74. Masmoudi S, Charfedine I, Hmani M, Grati M, Ghorbel AM, Elgaied-Boulila A, et al. Pendred syndrome: phenotypic variability in two families carrying the same PDS missense mutation. *Am J Med Genet* 2000; 90:38-44.
 75. Brunner HG, Van Bennekom A, Lambermon EM, Oei TL, Cremers WR, Weiringa B, et al. The gene for X-linked progressive mixed deafness with perilymphatic gusher during stapes surgery (DFN3) is linked to PGK. *Hum Genet* 1988; 80:337-40.
 76. Bach I, Brunner HG, Beighton P, Ruvalcaba RH, Reardon W, Pembrey ME, et al. Microdeletions in patients with gusher-associated, X linked mixed deafness (DFN3). *Am J Hum Genet* 1992; 51:38-44.
 77. Cremers FP, Cremers CW, Ropers HH. The ins and outs of X-linked deafness type 3. *Adv Otorhinolaryngol* 2000; 16:23-30.
 78. De Kok YJ, Vossenaar ER, Cremers CW, Dahl N, Laporte J, Hu LJ, et al. Identification of a hot spot for microdeletions in patients with X-linked deafness type 3 (DFN3) 900 kb proximal to the DFN3 gene POU3F4. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1229-35.
 79. Avraham KB. DFNA15. *Adv Otorhinolaryngol* 2000; 56:107-15.
 80. Phippard D, Boyd Y, Reed V, Fisher G, Masson WK, Evans EP, et al. The sex-linked fidget mutation abolishes Brn4/Pou3f4 gene expression in the embryonic inner ear. *Hum Mol Genet* 2000; 9:79-85.
 81. Vahava O, Morell R, Lynch ED, Weiss S, Kagan ME, Ahituv N, et al. Mutations in transcription factor POU4F3 associated with inherited progressive hearing loss in humans. *Science* 1998; 279:1950-4.
 82. Xiang M, Gao WQ, Hasson T, Shin JJ. Requirement for Brn-3c in maturation and survival, but not in fate determination of inner ear hair cells. *Development* 1998; 125:3935-46.
 83. Van Camp G, Smith RJ. Maternally inherited hearing impairment. *Clin Genet* 2000; 57:409-14.
 84. Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993; 4:289-94.
 85. Estivill X, Govea N, Barcelo E, Badenas C,

- Romero E, Moral L, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 1998; 62:27-35.
86. Pandya A, Xia XJ, Erdenetungalag R, Amendola M, Landa B, Radnaabazar J, et al. Heterogenous point mutations in the mitochondrial tRNA Ser(UCN) precursor Coexisting with the A1555G mutations in the deaf students from Mongolia. *Am J Hum Genet* 1999; 65(6): 1803-6.