

بررسی شیوع جهش‌های ژن GJB_۲ در اقوام ایرانی

کیمیا کهریزی^۱، نیلوفر بزازادگان^۱، مرضیه محسنی^۲، نوشین نیک ذات^۱، خدیجه جلالوند^۱، یاسر ریاض الحسینی^۱، یوسف شفقتی^۳، ساناز ارژنگی^۱، خلیل جوان^۱، احمد دانشی^۱، محمد فرهادی^۱، حسام الدین امام جمعه^۴، عاطفه دهقانی تفتی^۵، مرتضی سیفتی^۵، حسین خدایی^۵، بتول آزاده^۵، آنوش نقوی^۵، جمشید اویسی^۵، عاطفه خوش آیین^۵، فاطمه پورفاطمی^۵، موسی رجبی^۵، جمیله مال‌بین^۵، میتراسپهوند^۵، هیلدا یزدان^۵، پونه نیکویی^۵، مریم تقدیری^۵، آریا جانخواه^۵، فرخنده حبیبی^۵، معصومه سبحانی^۵، حمیده پورفهمیم^۵، فائزه مجاهدی^۵، فرحناز ریحانی فر^۵، شهلا فرشیدی^۵، ریچارد ج اچ اسمیت^۶، * حسین نجم آبادی^۶

- ۱- متخصص اطفال، دانشیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک
- ۲- مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
- ۳- متخصص اطفال، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
- ۴- مرکز تحقیقات گوش، حلق و بینی دانشگاه علوم پزشکی ایران
- ۵- سازمان بهزیستی کشور
- ۶- متخصص گوش، حلق و بینی، مرکز تحقیقات گوش، حلق و بینی، بخش جراحی سر و گردن، دانشگاه آیوا آمریکا
- ۷- دکترای ژنتیک مولکولی، استاد دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۴/۲۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۱۱/۳

*آدرس نویسنده مسئول:

تهران، اوین، بلوار دانشجو، بن‌بست کودکان، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک

تلفن: ۲۲۱۸۰۱۳۸

*E-mail: hnajm@uswr.ac.ir

چکیده

هدف: ناشنوایی ارثی یک اختلال شایع است و هنگامی که به صورت الگوی وراثتی اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد، بعنوان یک پدیده منحصر به فرد بروز می‌کند. برخلاف هتروژنیتی زیاد در ناشنوایی، جهش‌ها در ژن «GJB_۲» شایعترین علت ناشنوایی مادرزادی شدید تا عمیق در بسیاری از جوامع می‌باشد. در این مطالعه به بررسی جهش‌های ژن GJB_۲ و یک حذف در ژن GJB_۲ در ناشنوایی غیر سندرمی اتوزومی مغلوب در ایران پرداخته شد. روش بررسی: در این مطالعه توصیفی مقطعی ۱۶۰۵ فرد مبتلا از ۱۶۰۵ خانواده با ناشنوایی غیر سندرمی با الگوی وراثتی مغلوب اتوزومی مورد بررسی قرار گرفتند. جهت انجام مراحل مختلف تحقیق، بعد از کسب رضایت‌نامه از افراد، تست ناشنوایی و آزمایشات بالینی، همراه با گرفتن ۱۰cc از خون محیطی بعنوان نمونه ای برای استخراج DNA انجام شد. پس از بررسی جهش ۳۵delG، نمونه‌های منفی و هتروزیگوت از نظر این جهش، برای بررسی جهش‌های دیگر GJB_۲ به خارج از کشور فرستاده شد. یافته‌ها: در ۲۴۳ خانواده (۱۵/۱٪) جهش در ژن GJB_۲ عامل بروز ناشنوایی تشخیص داده شد. نتیجه‌گیری: تنوع جغرافیایی در فرکانس الی جهش ۳۵delG در ایران نتایج قابل توجهی در مقایسه با سایر مطالعات در اروپا و نیز کشورهای همسایه داشته و حذف (GJB_۲ - D1۲S1۸۳۰)Δ در هیچ فردی مشاهده نشد.

کلیدواژه‌ها: جهش‌های GJB_۲ / ۳۵delG / ایران / ناشنوایی ارثی / وراثت اتوزومی



مقدمه

ناشنوایی شایع‌ترین اختلال حسی در انسان است. از هر ۱۰۰۰ تولد ۱ تولد با ناشنوایی شدید تا عمیق است و در جاتی از ناشنوایی در جمعیت نرمال در ۴٪ افراد جوانتر از ۴۵ سال و ۱۰٪ افراد ۶۵ سال به بالا دیده می‌شود (۱-۳). علل ناشنوایی متنوع و شامل فاکتورهای ژنتیکی و محیطی است. ناشنوایی ژنتیکی حدود ۵۰٪ موارد ناشنوایی را به خود اختصاص می‌دهد (۴). حدود ۷۰٪ از ناشنوایی‌های ژنتیکی غیرسندرمی است. این نوع ناشنوایی بدون هیچ نشانگان یا نقص دیگری تظاهر می‌کند. آمار نشان می‌دهد که نیمی از ناشنوایی‌های غیرسندرمی قبل از تکلم، ارثی است و بیشتر از ۸۰٪ این موارد به روش اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند (۷-۵، ۲، ۱).

۱۲-۱۵٪ موارد غیرسندرمی الگوی جسمی غالب را نشان می‌دهند و ۳-۱٪ آنها شکل وابسته به X را بروز می‌دهند (۴). ناشنوایی برحسب شدت به درجات ملایم (۴۰-۲۴ دسی بل)، متوسط (۵۵-۴۱ دسی بل)، متوسط-شدید (۹۰-۷۱ دسی بل)، شدید (۹۰-۷۱ دسی بل)، عمیق (۹۰ دسی بل) تقسیم‌بندی می‌شود (۸). کانکسین ۲۶ عضوی از خانواده کانال اتصالات باز است که پروتئین‌های متشکل آن عموماً هر کدام بر اساس وزن مولکولی نام‌گذاری می‌شوند. مثل کانکسین ۲۶ و کانکسین ۳۰ و غیره. ژن کدکننده ۲۰ پروتئین کانکسین مختلف در ژنوم انسان وجود دارد (۹). اتصالات باز ساختارهایی در غشاهای سلولی سلول‌های مجاور یکدیگر در ارگانسیم‌های چند سلولی هستند (۱۰). این اتصالات اجازه عبور مولکول‌های کمتر از ۱۰۰۰ دالتون مثل متابولیت‌ها و یون‌ها را بین سلول‌ها می‌دهند (۱۱). ژن GJB_۲ (Gap Junction Beta 2) پروتئین کانکسین ۲۶ را رمز می‌کند. کانکسین ۲۶ در حلزون گوش داخلی وجود دارد. نقش اتصالات باز بعد از تحریک سلول‌های موئی بازگرداندن یون‌های پتاسیم از طریق سیناپس‌ها در قاعده این سلول‌ها و توسط سلول‌های محافظ و فیبروبلاست‌ها به سمت اندولنف حاوی پتاسیم بالا در دستگاه حلزونی است (۴). جهش در ژن GJB_۲ که بر روی بازوی بزرگ کروموزوم ۱۳ قرار دارد، به‌عنوان اساس ناشنوایی غیرسندرمی جسمی مغلوب (DFNB1) شناخته شده است (۱۳، ۱۲). با وجود درگیری تعداد بسیاری ژن در اختلال شنوایی، عمومی‌ترین علت ناشنوایی ارثی در جمعیت‌های مختلف دنیا جهش‌های ژن GJB_۲ است (۱۵، ۱۴، ۶). یک جهش به نام ۳۵delG شناخته شده که اکثریت الل‌های جهش یافته کانکسین ۲۶ را تشکیل می‌دهد و عمومی‌ترین علت ناشنوایی‌های مادرزادی اسپورادیک و ارثی است. این جهش شایع‌ترین نوع جهش در جمعیت سفیدپوست است (۱۶). در جمعیت‌های مختلف جهش در ژن GJB_۲ مهم‌ترین علت ناشنوایی غیرسندرمی قبل از تکلم است (۲۴-۱۶). در

مطالعاتی که در شمال اروپا انجام شده جهش ۳۵delG در این ژن شایع‌ترین جهش بوده است (۲۸-۲۵، ۱۹، ۱۳). این جهش به‌همراه حذف (GJB6-D12S1830) در بسیاری جمعیت‌ها، مثل اسپانیا مورد بررسی قرار گرفته است (۳۰، ۲۹). در این مطالعه، فرکانس جهش‌های GJB2 و (GJB6-D12S1830) در جمعیت ایرانی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

این مطالعه به روش توصیفی و مقطعی می‌باشد. ۱۶۰۵ نفر از افراد مبتلا به ناشنوایی غیرسندرمی مغلوب به روش مبتنی بر هدف از نمونه‌های در دسترس در مناطق مختلف ایران که بر اساس پراکندگی قومی به ۷ ناحیه تقسیم شده بود، برای بررسی در این مطالعه انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از: (۱) تست ناشنوایی برای تأیید ناشنوایی آنها (۲) عدم وجود شاخص‌های کلینیکی غیر طبیعی دیگر که نشانگر ناشنوایی سندرمی باشد (۳) وجود حداقل یک فرد ناشنوای دیگر در خانواده (۴) الگوی توارثی اتوزومی مغلوب.

بعد از کسب رضایت نامه از افراد، تست ناشنوایی و آزمایشات بالینی، همراه با گرفتن ۱۰cc از خون محیطی بعنوان نمونه‌ای برای استخراج DNA انجام شد. کلیه مراحل زیر نظر مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی و با همکاری علمی دانشگاه ایوا در آمریکا انجام گرفت.

مراحل آزمایشات ژنتیک به طریقه ذیل صورت گرفت: پس از استخراج DNA، اولین مرحله، واکنش زنجیره‌ای پلیمریزه شدن ویژه آللی (ASPCR) برای همه افراد مورد مطالعه برای جهش 35delG به وسیله پرایمرهای از قبل طراحی شده بود (۳۱). در بیماران هموزیگوت برای جهش ۳۵delG در ژن GJB_۲ آزمایش اضافه‌تری صورت نگرفت و این گروه بعنوان ناشنوایی DFNB1 شناخته شدند.

در هتروزیگوت‌های ۳۵delG آنالیز DHPLC^۱ برای سکانس کدکننده ژن GJB_۲ (اگزون ۲) صورت گرفت که در صورت مشاهده تغییراتی با انجام توالی یابی مستقیم DNA کامل شد. در صورتیکه در اگزون ۲ این افراد یک تفاوت اللی در ژن GJB_۲ مشاهده می‌شد، این افراد ناشنوای DFNB1 بودند. در نمونه‌هایی که در الل دوم تغییری نشان ندادند به صورت حامل 35delG شناخته شدند. اگزون غیرکدکننده ژن GJB_۲ (اگزون ۱) توالی یابی شد و همچنین یک غربالگری جهت حذف ژن GJB_۶ برای این افراد انجام شد (۳۰).

1 - Allele Specific Polymerase Chain Reaction

2 - Denaturation High Polymorphic Liquid Chromatography



یافته‌ها

می‌دهد. در جدول (۱) نیز جزئیات بیشتری از این نتایج ارائه شده است. همچنین بررسی جهش‌ها در ۲۵۵ مورد ناشنوایی اسپورادیک انجام شد که ۸/۶٪ آنها ناشنوایی GJB۲ داشتند.

شکل (۱) نواحی ۷ گانه تقسیم‌بندی شده بر اساس اقوام مختلف ایرانی و میزان شیوع ناشنوایی GJB۲ در هریک از این نواحی و اقوام را نشان

شکل ۱ - شیوع ناشنوایی GJB۲ در اقوام مختلف ایرانی



گروه‌های قومی	افراد مبتلا	پروباندهای ناشنوایی وابسته به GJB۲	پروباندهای با جهش GJB۲ در یک الل	درصد الل‌های جهش یافته
فارس	۸۳۲ (٪۵۱/۸)	۹۳ (٪۱۱/۱)	۴۵ (٪۵/۴)	٪۱۳/۸ (۲۳۱/۱۶۶۴)
ترک	۳۱۱ (٪۱۹/۳۷)	۶۱ (٪۱۹/۶)	۱۲ (٪۳/۸)	٪۲۱/۵ (۱۳۴/۶۲۲)
کرد	۱۲۱ (٪۷/۳۵)	۱۳ (٪۱۰/۷۴)	۱۳ (٪۱۰/۷۴)	٪۱۶/۱ (۳۹/۲۴۲)
گیلکی و مازنی	۸۹ (٪۵/۵۴)	۲۹ (٪۳۲/۵)	۵ (٪۵/۶)	٪۳۵/۳ (۶۳/۱۷۸)
لر	۹۶ (٪۵/۹۸)	۱۹ (٪۱۹/۷)	۲ (٪۲)	٪۲۰/۸۳ (۴۰/۱۹۲)
عرب	۵۰ (٪۳/۱۰)	۵ (٪۱۰)	۴ (٪۸)	٪۱۴ (۱۴/۱۰۰)
بلوچی	۱۰۲ (٪۶/۳۵)	۷ (٪۶/۸)	۵ (٪۴/۹)	٪۹/۳۱ (۱۹/۲۰۴)

فراوانی بعدی هتروزیگوسیتی مرکب برای جهش $\Delta G35delG$ و جهش $G>A317$ - بود که در اقوام ترک و فارس کشور یافت شد. تفاوت‌های الی GJB۲ در جدول ۳ نمایش داده شده است. دو جهش جدید $363delC$ و $Q80L$ در یک هتروزیگوت مرکب $363delC/35delG$ و هموزیگوت $363delC/363delG$ و $Q80L/Q80L$ یافت شد که از دو قوم فارس و ترک بودند. دو فرد مبتلا با $R127VH/V153I$ از قوم فارس و ترک ایران شناسایی شدند.

۲۴۳ مورد از ۱۶۰۵ فرد مبتلا، ناشنوایی در ارتباط با ژن GJB۲ در جایگاه DFNB۱ را نشان دادند. در شمال غربی و غرب ایران که در ارتباط با جمعیت‌های ترک است، درصد بالایی از جهش‌های ژن GJB۲ مشاهده شد. در شمال ایران درصد ناشنوایی GJB۲ بیشتر بود، در صورتیکه در جنوب و جنوب شرق این میزان کمتر بود. ژنوتیپ‌های ناشنوایی GJB۲ در جدول ۲ لیست شده‌اند. فراوانترین ژنوتیپ، $35delG/35delG$ بود که ۶۸/۷۲٪ ناشنوایی مرتبط با GJB۲ را تشکیل می‌داد.



جدول ۲- ژنوتیپ افراد ناشنوی وابسته به GJB2 در اقوام مختلف ایرانی

ژنوتیپ	ایران	ترک	فارس	گیلکی و مازنی	کرد	لر	عرب	بلوچ
35delG/35delG	۱۵۶	۵۰	۵۹	۲۲	۷	۱۳	۵	-
35delG/-3170 G > A	۱۴	۴	۷	۱	۲	-	-	-
W24X/W24X	۸	-	۳	-	-	-	-	۵
312del 14/312del 14	۸	-	۷	-	-	۱	-	-
Del E120/DelE120	۱۰	۲	۵	-	۲	۱	-	-
35delG/W24X	۳	۱	-	۱	-	۱	-	-
3delG /R32H	۲	۱	-	۱	-	-	-	-
35delG/delE120	۵	۲	۱	۱	۱	-	-	-
R32L/R 32H	۵	-	۱	۱	۳	-	-	-
35delG/IVS1+1 G->A	۲	-	-	-	۲	-	-	-
R127H/R127H	۴	-	۳	-	-	-	-	۱
Others	۲۶	۴	۱۴	۳	۱	۳	-	۱

جدول ۳- تنوعات الی GJB₂ در اقوام مختلف کشور

تنوع الی	ایران	ترک	فارس	گیلکی و مازنی	کرد	لر	عرب	بلوچ
3delG	۳۶۷	۱۱۳	۱۴۱	۵۳	۳۶	۲۸	۱۱	-
W24X	۲۱	۱	۸	۱	-	۱	-	۱۰
R127H	۲۶	۱	۱۷	۱	۲	-	۱	۴
DelE120	۲۹	۹	۱۲	۱	۷	-	-	-
-3170 G>A	۱۹	۴	۹	۳	۲	۱	-	-
312del114	۱۸	-	۱۶	-	-	۲	-	-
329delA	۱	-	۱	-	-	-	-	-
R32H	۱۲	۱	۲	۲	۶	-	۱	-
167delT	۶	-	۴	-	-	-	-	۲
R184P	۹	۱	۵	۱	۱	-	۱	-
IVS1+1 G>A	۳	-	-	-	۳	-	-	-
Q80L	۲	۲	-	-	-	-	-	-
جهش های دیگر	۳۸	۶	۲۰	۲	۱	۶	۱	۲
پلی مورفیسم V153I	۸۰	۱۱	۳۸	۴	۱۰	۸	۳	۶
پلی مورفیسم V27I	۲۷	۱۲	۱۴	-	-	-	-	۱
پلی مورفیسم V52V	۱	-	-	-	-	-	-	۱
پلی مورفیسم I69I	۱	-	۱	-	-	-	-	-

پلی مورفیسم بودند. جهش I69I در یک فرد، از مرکز ایران و V52V در یک فرد مبتلای عرب از جنوب غربی ایران شناسایی شد. از بین افراد اسپورادیک ۸/۶٪ ناشنوی DFNB1 بودند.

علاوه بر 363delC و Q80L دو موتاسیون جدید دیگر که علت ناشنوایی افراد باشد، 329delA/507insAACG شناسایی شدند. شایعترین پلی مورفیسم V153I بود که ۴/۹٪ افراد دارای این



بحث

کشورهای دنیا درصد کمی را به خود اختصاص داده و به نظر می‌رسد جایگاه‌های دیگر ژنی در ایجاد این نوع ناشنوایی نقش داشته باشند (۳۳، ۳۲، ۲۴، ۲۲، ۱۳). جهش ۳۵delG شایعترین علت ناشنوایی GJB۲ بود که در ۷۷/۵٪ افراد ناشنوای DFNB۱ رخ داده بود. جمعیت ایرانی شامل گروه‌هایی از اقوام مختلف است که برای آنالیز بهتر یافته‌ها، اقوام کشورمان را با نتایج بدست آمده در مطالعات کشورهای همسایه مقایسه می‌کنیم.

جمعیت ایران شامل اقوام فارس در مرکز ایران، آذری در شمال غربی، گیلکی و مازندرانی در شمال، کردها و لرها در منطقه غرب و عرب‌ها در جنوب کشور می‌باشند. بالاترین درصد ناشنوایی وابسته به GJB۲ در شمال ایران (۳۲/۵٪) دیده شد (جدول ۱، شکل ۱).

شیب مشاهده شده برای ناشنوایی GJB۲ از شمال غربی به جنوب شرقی با اطلاعات بدست آمده در جنوب شرقی ایران جایی که جمعیت کشور از نظر نژادی با پاکستان قرابت دارد، تأیید می‌شود (شکل ۲). در جنوب شرقی ایران ناشنوایی وابسته به GJB۲ ۶/۸٪ موارد ناشنوایی غیرسندرمی مغلوب اتوزومی را تشکیل می‌داد و در مطالعه‌ای در پاکستان نیز بر روی ۲۷ خانواده با ناشنوایی غیرسندرمی مغلوب اتوزومی، تنها یک خانواده (۳/۷٪)، ناشنوایی GJB۲ را نشان داد (۴۰).

ناشنوایی در جایگاه ۱ DFNB شایعترین عامل ناشنوایی غیرسندرمی مغلوب اتوزومی در بسیاری از کشورهای دنیاست (۳۳، ۳۲، ۲۴، ۱۳). بصورت معمول جهش‌های ژن GJB۲ باعث ناشنوایی شده که بطور شاخص مادرزادی و ثابت است و تفاوت در شدت آن از ملایم تا عمیق را شامل می‌شود (۱-۳). بعنوان مثال جهش ۱۶۷delT در بین یهودیان اشکنازی و R1۴۳W در آفریقای‌ها در ژن GJB۲ شایع‌ترند (۳۸-۳۴، ۲۲، ۱۶).

یک حذف تقریباً ۳۰۹kb با یک نقطه شکست در ناحیه منطقه کدکننده GJB۶ باعث ناشنوایی در لوکوس DFNB۱ می‌شود (۳۹، ۳۱، ۳۰). در یک مطالعه چند ملیتی و تحلیلی از ۹ کشور، حذف GJB۶ ۵/۹٪ تا ۹/۷٪ همه الل‌های DFNB۱ در اسپانیا، فرانسه، انگلیس، اسرائیل و برزیل را شامل می‌شد. در بلژیک و استرالیا (۱/۴ - ۱/۳٪) بود که فراوانی پایین‌تری را تشکیل می‌داد (۲۹). اگرچه فراوانی حذف GJB۶ در این جمعیت به اندازه‌ای بالا نبود که شامل تعداد زیادی بیمار هموزیگوت شود، تست ژنتیکی برای ناشنوایی در لوکوس DFNB۱ غربالگری برای ژن GJB۶ را هم شامل می‌شود. در این مطالعه پس از بررسی ۱۶۰۵ فرد مبتلا به ناشنوایی غیر سندرمی اتوزومی مغلوب، ۲۲۷ نفر (۱۴/۱٪) ناشنوایی GJB۲ را نشان دادند که این فراوانی در مقایسه با بسیاری از

شکل ۲ - فراوانی ناشنوایی GJB۲ در کشورهای همسایه در مقایسه با ایران



GJB۲ از شمال غربی به جنوب شرقی تا استانهای حاشیه خلیج فارس و تنگه هرمز، شیب ناشنوایی جنوب به شمال اروپا را نشان می‌دهد که از مطالعات در کشورهای اروپایی بدست آمده است (۴۳، ۲۸، ۲۵، ۷). بنابراین اهمیت زیادی دارد که از عوامل مختلف مؤثر بر ناشنوایی

در جنوبی‌ترین قسمت ایران جایی که جمعیت عرب وجود دارد، ناشنوایی GJB۲ پیدا نشد. مطالعات ناشنوایی وابسته به ژن GJB۲ در نژاد عرب در عمان نیز هیچ جهشی را نشان نداد و جهش‌های ۳۵delG و ۱۶۷delT بهیچ عنوان مشاهده نشدند (۴۲، ۴۱). شیب ناشنوایی وابسته به



شمال، کردها و لرها در منطقه غرب و عرب ها در جنوب کشور می باشند. بالاترین درصد ناشنوایی وابسته به GJB₂ در اقوام شمال ایران (۳۲/۵٪) است.

غیرسندرمی اتوزومی در جمعیت های مجزا آگاه باشیم. این اختلافات، بر روی جهش های ژن های ویژه ای که باعث ناشنوایی غیرسندرمی مغلوب اتوزومی در کشورهای مختلف می شوند، تأثیر می گذارد.

تشکر و قدردانی

بر خود لازم می دانیم از کلیه بیماران عزیز و خانواده های گرامی آنان که با نهایت سعه صدر در این طرح شرکت داشتند و همچنین از کلینیک شنوایی سنجی بیمارستان حضرت رسول قدردانی نموده و از آقای دکتر ملک افضلی و کلیه عزیزانی که در شبکه پزشکی مولکولی کشور ما را همیاری نمودند، همچنین از معاونت تحقیقات و فن آوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به شماره طرح ۱۸۱۸ و پشتیبانی طرح NIH شماره ۰۲۸۴۲-۰۱۰ (RJHS) R تشکر نموده و برای آنان سلامتی و توفیقات بیشتر را آرزو نمایم.

نتیجه گیری

در این مطالعه پس از بررسی ۱۶۰۵ فرد مبتلا به ناشنوایی غیر سندرمی اتوزومی مغلوب، ۲۲۷ نفر (۱۴/۱٪) ناشنوایی GJB₂ را نشان دادند که این فراوانی در مقایسه با بسیاری از کشورهای دنیا درصد کمی را به خود اختصاص داده است و به نظر می رسد جایگاه های دیگر ژنی در ایجاد این نوع ناشنوایی در کشورمان نقش داشته باشند. جهش ۳۵delG شایعترین علت ناشنوایی GJB₂ بود که ۷۷/۵٪ افراد ناشنوای GJB₂ را شامل می شد. جمعیت ایرانی شامل گروه هایی از اقوام مختلف است که شامل اقوام فارس در مرکز ایران، آذری در شمال غربی، گیلکی و مازنی در

منابع:

- 1- Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM. Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford: Oxford University Press. 1995. 488 p.
- 2- Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. Ann NY Acad Sci 1991;630:16-31.
- 3- Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. Nature Genet 1996; 14: 385-291
- 4- Lefebvre PP, Van De Water TR. Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. Brain Res Brain Res Rev 2000; 32(1): 159-62
- 5- Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. Am J Med Genet 1993; 46:486-491.
- 6- Najmabadi H, Cucci RA, Sahebjam S, Kouchakian N, Farhadi M, Kahrizi K, et al. GJB2 mutations in Iranians with autosomal recessive non-syndromic sensorineural hearing loss. Hum Mutat 2002; 19:572.
- 7- 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.
- 8- Pagon, Roberta A., Editor-in-chief; Cassidy, Suzanne B.; Bird, Thomas C.; Dinulos, Mary Beth; Feldman, Gerald L.; Smith, Richard J.H.; Dolan, Cynthia R.; Associate editors.. Gene reviews. Seattle (WA): University of Washington; c1993-2006
- 9- Marziano NK, Casalotti SO, Portelli AE, Becker DL, Forge A. Mutations in the gene for connexin 26 (GJB2) that cause hearing loss have a dominant negative effect on connexin 30. Hum Mol Genet. 2003. Apr 15; 12(8):805-12.
- 10- Falk MM. Biosynthesis and structural composition of gap junction intercellular membrane channels. Eur J Cell Biol. 2000. Aug; 79(8):564-74.
- 11- Kelsell DP, Dunlop J, Hodgins MB. Human diseases: clues to cracking the connexin code? Trends Cell Biol. 2001 Jan;11(1):2-6.
- 12- 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: 2211-2216
- 13- Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, Kimberling WJ. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. Am J Hum Genet. 1998; 62:792-799
- 14- 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. Jul; 10(7):427-32.
- 15- Maheshwari M, Vijaya R, Ghosh M, Shastri S, Kabra M, Menon PS. Screening of families with autosomal recessive non-syndromic hearing impairment (ARNSHI) for mutations in GJB2 gene: Indian scenario. Am J Med Genet A. 2003. Jul 15; 120(2):180-4.
- 16- Park HJ, Hahn SH, Chun YM, Park K, Kim HN. Connexin26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss. Laryngoscope. 2000; 110:1535-1538.
- 17- Carrasquillo MM, Zlotogora J, Barges S, Chakravarti A. Two different connexin 26 mutations in an inbred kindred segregating nonsyndromic recessive deafness: implications for genetic studies in isolated populations. Hum Mol Genet 1997; 6:2163-2172.
- 18- Chaib H, Lina-Granade G, Guilford P, Plauchu H, Levilliers J, Morgon A, et al. A gene responsible for a dominant form of neurosensory nonsyndromic deafness maps to the NSRD1 recessive deafness gene interval. Hum Mol Genet 1994; 3:2219-2222.
- 19- Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. Hum Mol Genet 1997; 6:2173-2177.
- 20- Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, et al. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness. Nature. 1997; 387: 80-83.
- 21- Maw MA, Allen-Powell DR, Goodey RJ, Stewart IA, Nancarrow DJ, Hayward NK, et al. The contribution of the DFNB1 locus to neurosensory deafness in a Caucasian population. Am J Hum Genet 1995; 57:629-635.
- 22- Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Friderici K, Fisher R, et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. N Engl J Med.1998; 339:1500-1505.
- 23- Van Camp G, Willems PJ, Smith RJH. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. Am J Hum Genet. 1997; 60:758-764.
- 24- 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 nonsyndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. Hum Mol Genet. 1997; 6:1605-1609.



- 25- 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.
- 26- 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; 281:2211-2216.
- 27- Lench N, Houseman M, Newton V, Van Camp G, Mueller R. Connexin-26 mutations in sporadic non-syndromal sensorineural deafness. Lancet. 1998; 351:415.
- 28- Lucotte G, Mercier G. Meta-analysis of GJB2 mutation 35delG frequencies in Europe. Genet Test. 2001; 5:149-152.
- 2- Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Del Castillo FJ, Brownstein Z, Marlin S, Adina Q, et al. Prevalence and evolutionary origins of the del(GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing-impaired subjects: a multicenter study. Am J Hum Genet. 2003; 73:1452-1458.
- 30- Del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Del Castillo FJ, Alvarez A, Telleria D, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. N Engl J Med. 2002; 346:243-249.
- 31- Stevenson VA, Ito M, Milunsky JM. Connexin-30 deletion analysis in connexin-26 heterozygotes. Genet Test. 2003; 7: 151-154.
- 32- 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.
- 33- Scott DA, Kraft ML, Stone EM, Sheffield VC, Smith RJ. Connexin mutations and hearing loss. Nature 1998; 391:32.
- 34- Brobby GW, Muller-Myhsok B, Horstmann RD. Connexin 26 R143W mutation associated with recessive nonsyndromic sensorineural deafness in Africa. N Engl J Med. 1998; 338:548-550.
- 35- Hamelmann C, Amedofu GK, Albrecht K, Muntau B, Gelhaus A, Brobby GW, et al. Pattern of connexin 26 (GJB2) mutations causing sensorineural hearing impairment in Ghana. Hum Mutat 2001; 18: 84-85.
- 36- Lerer I, Sagi M, Malamud E, Levi H, Raas-Rothschild A, Abeliovich D. Contribution of connexin 26 mutations to nonsyndromic deafness in Ashkenazi patients and the variable phenotypic effect of the mutation 167delT. Am J Med Genet 2000; 95:53-56.
- 37- Shahin H, Walsh T, Sobe T, Lynch E, King MC, Avraham KB, et al. Genetics of congenital deafness in the Palestinian population: multiple connexin 26 alleles with shared origins in the Middle East. Hum Genet 2002;110:284-289.
- 38- Sobe T, Vreugde S, Shahin H, Berlin M, Davis N, Kanaan M, et al. The prevalence and expression of inherited connexin 26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss in the Israeli population. Hum Genet. 2000; 106:50-57.
- 39- Erbe CB, Harris KC, Runge-Samuels CL, Flanary VA, Wackym PA. Connexin 26 and connexin 30 mutations in children with nonsyndromic hearing loss. Laryngoscope 2004; 114:607-611.
- 40- Brown KA, Janjua AH, Karbani G, Parry G, Noble A, Crockford G, et al. Linkage studies of non-syndromic recessive deafness (NSRD) in a family originating from the Mirpur region of Pakistan maps DFNB1 centromeric to D13S175. Hum Mol Genet. 1996; 5: 169-173.
- 41- Simsek M, Al-Wardy N, Al-Khabory M. A seminested PCR test for simultaneous detection of two common mutations (35delG and 167delT) in the connexin-26 gene. Mol Diagn.2001a; 6:63-67.
- 42- Simsek M, Al-Wardy N, Al-Khayat A, Shanmugakonar M, Al-Bulushi T, Al-Khabory M, et al. Absence of deafness-associated connexin-26 (GJB2) gene mutations in the Omani population. Hum Mutat. 2001b; 18:545-546.
- 43- Van Laer L, Coucke P, Mueller RF, Caethoven G, Flothmann K, Prasad SD, et al. A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment. J Med Genet. 2001; 38:515-518.