**Hearing loss**

ناشنوایی (HL) شایع ترین اختلال حسی در دوران کودکی و بزرگسالی است. طبق آخرین به روزرسانی سازمان بهداشت جهانی (WHO) ، تقریباً 360 میلیون نفر در سراسر جهان ، برابر با 5 درصد از جمعیت جهان به ناشنوایی مبتلا هستند که اکثریت این افراد در کشورهای کم درآمد و متوسط زندگی می کنند ، جایی که به دست آوردن درمان های HL دشوارتر است و خویشاوندی خطر بیماری مغلوب را افزایش می دهد. یک آسیب شناسی ناهمگن از نظر اتیولوژیکی است که توسط عوامل مختلف محیطی و ژنتیکی ایجاد می شود و نیمی از موارد ژنتیکی تخمین زده می شود و همچنین می تواند در نتیجه عفونت ، صدمات و قرار گرفتن در معرض سر و صدای زیاد باشد.

توانایی ما برای شنیدن توسط سیستم شنوایی تنظیم می شود. سیستم دهلیزی مسئول تعادل ، جهت گیری سه بعدی و درک گرانش است. گوش عضوی سه قسمتی است که به گوش خارجی ، میانی و داخلی تقسیم می شود که همه برای فعالیت سالم سیستم شنوایی و دهلیزی ضروری است. گوش خارجی و میانی وظیفه جمع آوری و هدایت انرژی موج صوتی به گوش داخلی را دارند. اندام انتهایی حسی-عصبی شنوایی اندام حلزونی شکل کورتی است که در گوش داخلی قرار دارد. این سلول از یک ردیف سلول موی داخلی IHC) )، سه ردیف سلول موی خارجی OHC) ) و سلول های پشتیبانی کننده تشکیل شده است. IHC به عنوان مبدل حسی عمل می کند ، انرژی محرک را می گیرد ، آن را به عنوان پاسخ های الکتریکی تفسیر می کند و تکانه ها را از طریق عصب شنوایی به مغز می فرستد. OHC مسئول افزایش سیگنال است.

طبق تحقیقات انجمن شنیداری زبان و گفتار آمریکا ( ASHA)، شنوایی طبیعی در محدوده 10 تا 15 دسی بل وجود دارد ، اگر دامنه در محدوده 16 تا 25 دسی بل باشد، میزان کمی ناشنوایی وجود دارد. HL خفیف زمانی اتفاق می افتد که کاهش شنوایی بین 26 تا 40 دسی بل باشد، HL متوسط زمانی است که کاهش شنوایی بین 41 تا 55 دسی بل و دامنه HL متوسط تا شدید بین 56 تا 70 دسی بل است. افرادی که دارای HL در این محدوده ها هستند "کم شنوا" هستند و می توانند از سمعک و دستگاه های کمکی شنوایی بهره مند شوند. با HL شدید یا عمیق ، هنگامی که کاهش شنوایی در بین 71 تا 90 دسی بل است کم شنوایی شدید و هنگامی که محدوده کاهش شنوایی بالاتر از 91 دسی بل باشد ، یک فرد "ناشنوا" در نظر گرفته می شود. افراد با این نوع HL فقط می توانند از کاشت حلزون بهره مند شوند.

HL شایع ترین اختلال حسی عصبی در انسان است. این می تواند یک آسیب شناسی مادرزادی ناشی از عوامل ژنتیکی یا عوارض ناشی از بارداری و زایمان باشد. همچنین می تواند در سنین بالاتر ، در هر سنی به دست آید. HL اکتسابی می تواند ناشی از بیماری های عفونی ، صدمات جسمی ، استفاده از داروهای اتوتوکسیک و انواع بیماری زای ژنتیکی یا جهش ها باشد. نوع مادرزادی HL متداول ترین شرایطی است که نوزادان برای آن غربالگری می کنند ، از هر 1000 نوزاد متولد شده حدود 1 نفر تحت تأثیر قرار می گیرد. تقریباً از هر پنج فرد 12 ساله و بالاتر فقط یک نفر از کم شنوایی یک طرفه یا دو طرفه رنج می برد. طبق گزارشات انستیتوی ملی ناشنوایی و سایر اختلالات ارتباطی، نیمی از موارد HL ژنتیکی است و حدود 50 تا 60 درصد موارد HL در کودکان در کشورهای پیشرفته را تشکیل می دهد. در طول سالها بیش از 100 جایگاه مرتبط با ناشنوایی و ژنهای مرتبط با آنها شناسایی و مورد مطالعه قرار گرفته اند ، و این نشان دهنده پایه ژنتیکی آسیب شناسی های مختلف مربوط به ناشنوایی است.

تنوع پاتولوژی های بیماری گوش با توجه به اینکه می تواند به عوامل ژنتیکی مرتبط باشد و یا به دلایل محیطی باشد طبقه بندی شوند. اگر به علل ژنتیکی مرتبط باشد ، بیشتر براساس الگوی وراثت طبقه بندی می شود (غالب ، مغلوب ، X-linked یا Y-linked) همچنین با توجه به شروع پاتولوژی ، نوع ، شدت ، یک یا دو طرفه و ارتباط با سایر اختلالات به عنوان ناشنوایی سندرمی ( (SHL و ناشنوایی غیر سندرومی (NSHL) طبقه بندی می شوند.

**\*\* ناشنوایی های سندرومی(SHL)**

SHL نوعی ناشنوایی است که با ویژگی های بالینی اضافی همراه است. تقریباً 30٪ موارد ژنتیکی HL سندرومیک در نظر گرفته می شود. SHL یک نوع HL است که با ناهنجاری های چشم ، کلیه ، اسکلت عضلانی و همچنین اختلالات رنگدانه ای و سایر موارد ظاهر می شود. از جمله سندرم های شناخته شده می توان به Usher ، Waardenburg و Pendred اشاره کرد. از میان این سندرم ها ، سندرم های Pendred و Usher شایع ترین هستند.

* **فرم های ناشنوایی سندرومیک**
* **Usher Syndrome**

چشم و گوش ارگان های حسی هستند که مسئول بینایی ، تعادل و شنوایی در پستانداران هستند. این اندام ها هم برای ارتباطات و هم برای درک محیطی ضروری هستند. بیماری های گوش داخلی و شبکیه چشم می توانند باعث اختلالات اساسی در سیستم های ارتباطی انسان شوند. سندرم هایی که شامل علائم نابینایی و کم شنوایی هستند به طور گسترده ای شناخته شده اند. در انسان تقریباً 40 سندرم وجود دارد که شامل هر دو اختلال است و تقریباً نیمی از موارد مبتلا به جهش های منتسب به سندرم آشر است. این سندرم یک بیماری ژنتیکی اتوزومی مغلوب است. در انسان با ناشنوایی مادرزادی ، دو طرفه و شروع بعدی اختلال بینایی ، ناشی از شبکیه پیگمنتوزا است. مطالعات اپیدمیولوژیکی برآورد کرده است که شیوع سندرم آشر از 1/6000 تا 1/10000 متغیر است. سندرم آشر بر اساس شدت کم شنوایی حسی عصبی در سه نوع بالین USH1 ، USH2 و USH3 طبقه بندی شده است.

بیماران USH1 از HL مادرزادی شدید تا عمیق همراه با اختلال عملکرد دهلیزی مادرزادی رنج می برند. از نظر رتینیت پیگمنتوزا ، علائم شب کوری ممکن است در دوران کودکی تشخیص داده شود ، به دنبال آن باریک شدن میدان بینایی ، که به کوری شدید پیش می رود .

بیماران USH2 از HL مادرزادی متوسط تا شدید رنج می برند و هیچ ناهنجاری در دهلیز ندارند. رتینیت پیگمنتوزا معمولاً بین سنین 10 تا 40 سالگی تشخیص داده می شود.

در بیماران USH3 ، کم شنوایی قبل از دهه سوم زندگی شروع می شود و با پیشرفت متغیر مشخص می شود. در بیشتر موارد ، بیمار سرانجام ناشنوا می شود. نقایص دهلیزی متغیر است و شبکیه پیگمنتوزا معمولاً از سن 20سالگی شروع می شود. علائم اولیه شبکیه پیگمنتوزا شب کوری و از دست دادن بینایی محیطی است. این شکل از سندرم آشر در بین جمعیت عمومی کمترین شیوع را دارد.

تا به امروز 16 جایگاه مستقل شناخته شده در کروموزوم های مختلف با سندرم آشر مرتبط هستند.

این مکان ها بیشتر USH1A-G ، USH2A-C و USH3A تقسیم می شوند. علاوه بر این ، 13 ژن شناسایی شده است. ژن های MYO7A در لوکوس USH1B هستند و پروتئین حرکتی میوزین VIIA را رمزگذاری می کنند USH1C رمزگذاری هارمونین و USH1G رمزگذاری SANS را برعهده دارند که هر دو پروتئین داربستی هستند. جهش های CDH23 مسئول USH1D هستند که کادهرین 23را کد می کنند ، جهش های PCDH15 منجر به USH1F می شود و پروتوکادهرین15 را کد می کند که هر دو مولکول چسبندگی سلول هستند. جهش های CIB2 علت USH1J است که پروتئین متصل به کلسیم و اینتگرین را کد می کند. ژن های USH2A کدکننده usherin و ADGRV1 گیرنده پروتئین G همراه با چسبندگی را رمزگذاری می کنند و این ژن ها پروتئین های غشایی هستند که در سیگنال دهی نقش دارند. ژن های دیگر WHRN ,CLRN1, PDZD7نیز در در بروز این سندرم نقش های دیگری دارند.

* **Wardenburg Syndrome**

سندرم واردنبرگ به عنوان یک بیماری ارثی اتوزومی غالب در سلولهای تاج عصبی در نظر گرفته شد ، اما این سندرم از نظر بالینی و ژنتیکی بیش از آنچه در ابتدا شناخته شده بود هتروژن است. سندرم Wardenburg بیشتر با SNHL و ناهنجاری های رنگدانه ای مشخص می شود که می تواند در چشم ، مو ، پوست و عروق استریا حلزون رخ دهد. سایر ویژگی ها را می توان در زیرمجموعه ای از بیماران مشاهده کرد. این ویژگی ها برای طبقه بندی بالینی سندرم استفاده می شود. سندرم واردنبرگ شیوع 42000/1 تخمین زده می شود و مسئول 1-3٪ از موارد HL مادرزادی است. در طی رشد جنینی ، سلولهای تاج عصبی از لوله عصبی مهاجرت می کنند و انواع مختلف سلول از جمله سلول های ملانوسیت پوست و گوش داخلی ، گلیا ، نورون های سیستم عصبی محیطی و روده ای و برخی از بافت های اسکلتی ایجاد می شود. علائم مرتبط با سندرم واردنبرگ در نتیجه تکثیر غیر طبیعی ، بقا ، مهاجرت یا تمایز ملانوسیت های مشتق از تاج عصبی است. سندرم واردنبرگ بر اساس وجود یا عدم وجود علائم اضافی به چهار زیر گروه WS1 ، WS2 ، WS3 وWS4 تقسیم می شود.

WS1 بیشتر با دیستوپی کانتورم مشخص می شود ، ظاهر چشم های پهن به دلیل ریشه گسترده بینی ، این در حالی است که WS2 دیگر هیچ ویژگی قابل توجهی ندارد. WS1 و WS2 بیشترین شیوع را در بین چهار زیرگروه دارند. WS3 بیشتر با دیستوپیا کانتوروم و ناهنجاری های اسکلتی عضلانی اندام فوقانی مشخص می شود.WS4 با بیماری Hirschsprung در ارتباط است که با انسداد روده بزرگ به دلیل حرکت نامناسب روده عضلانی و نقص عصبی مشخص می شود. شش ژن با این سندرم مرتبط هستند: PAX3 MITF , ,EDNBR , EDN3 ، SOX10 و SNAI2 شناخته شده است که این ژنها در تنظیم تمایز ملانوسیتها نقش دارند.

* **Pendred syndrome**

سندرم پندرد یکی از شایع ترین علل سندرمی اتوزومال مغلوب HL است. فنوتیپ شنیداری شنوایی کاملاً گسترده است ، از خفیف تا عمیق متغیر است و می تواند مادرزادی یا پیشرونده باشد. یک ویژگی مشترک در میان بیماران بزرگ شدن حفره های دهلیزی است که یک ناهنجاری رادیولوژیکی شایع در گوش داخلی است. علاوه بر SNHL ، بیمارانی که از این سندرم رنج می برند همچنین دارای ویژگی های ناهنجاری های مادرزادی و شدید تا عمیق استخوان گیجگاهی هستند ، علاوه بر نقص های تشکیل گواتر معمولاً در اواخر کودکی تا اوایل بزرگسالی می شود. سندرم پندرد همچنین دارای اختلال عملکرد تیروئید و اختلال عملکرد دهلیزی که تقریباً در 65٪ افراد مبتلا نشان داده شده است.

برآورد شیوع سندرم پندرد 5/7 در هر 100000 نوزاد است و تقریباً 1 تا 8٪ موارد ناشنوایی مادرزادی است. تقریباً نیمی از موارد سندرم پندرد توسط جهش در یکی از سه ژن ایجاد می شود. SLC26A4 ، رمزگذار پروتئین آندرین ، که یک ناقل یدید-کلرید است. پندرین در کلیه ها ، گوش داخلی و تیروئید بیان می شود. تقریباً 50٪ افراد مبتلا به سندرم پندرد دارای جهش در این ژن هستند. کمتر از 2٪ بقیه افراد مبتلا دچار جهش در FOX1می شوند که در کانال پتاسیم حساس به ATP نقش دارد.

* **سندرم های دیگر مرتبط به شنوایی**

-علاوه بر سندرم های فوق الذکر ، بیش از 700 سندرم ژنتیکی وجود دارد که با ویژگی های کم شنوایی توصیف شده اند. سندرم آلپورت با نقایص کلیوی ، SNHL و ناهنجاری های چشم با شیوع 1 در 50،000 مشخص می شود. سه ژن با این سندرم مرتبط هستند: ، آلفا ،4و5 کد کننده مربتط با کلاژن هستند.

سندرمrenal Branchio-oto- یک بیماری اتوزومال غالب است که با نقص در رشد بافت های گردن و ناهنجاری های گوش و کلیه مشخص می شود. شیوع این سندرم 1 در 40000 باشد. تقریباً 40٪ از افراد تحت آزمایش مثبت جهش در ژن EYA1 و 4٪ و 5٪ دیگر از افراد مبتلا دارای جهش به ترتیب در SIX5 و SLX1هستند.

- سندرم CHARGE یک سندرم اتوزومال غالب است که دارای کولوبوما ، نقص قلب ، آترزی چوآنال ، عقب ماندگی در رشد و نمو ، ناهنجاری های دستگاه تناسلی ، کاهش شنوایی و اختلال عملکرد دهلیز است. تخمین زده می شود که شیوع سندرم CHARGE ,1 در هر 8500 تولد می باشد. این سندرم بیشتر به دلیل جهش در ژنCHD7 رمزگذار پروتئین متصل به کرومودومین-هلیکاز-DNA و پروتئین بازسازی کروماتین وابسته به ATP ایجاد می شود.

- سندرم Jervell و Lange-Nielsen یک بیماری اتوزومی مغلوب است که دارای ویژگی های آریتمی ، SNHL و خطر ضعف و مرگ ناگهانی در نتیجه طولانی شدن فاصله QTc است. تخمین زده می شود که این سندرم 1.6 تا 6 از هر 1،000،000 نفر در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار دهد . تقریباً 90٪ موارد ناشی از جهش در ژن KCNQ1 است ، بقیه موارد ناشی از جهش درKCNE1 است.

- بیماری نوری با طیفی از تغییرات عروقی فیبری شبکیه هنگام تولد مشخص می شود که با افزایش سن به اختلال بینایی تبدیل می شود. حدود 30 تا 50 درصد از مردان مبتلا به بیماری نوری دارای تاخیر در رشد یا سایر اشکال از کار افتادگی ذهنی ، ناهنجاری های رفتاری یا ویژگی های روان پریش مانند هستند. علاوه بر این ، اکثر مردان نیز مبتلا به HL می شوند. این سندرم وابسته به X دارد و به طور مغلوب به ارث می رسد و ناشی از جهش در ژن NDP رمزگذار پروتئین نورین است. جهش های موجود در این ژن حدود 95٪ افراد مبتلا را تحت تأثیر قرار می دهد. شیوع این سندرم ناشناخته است و با هیچ گروه نژادی یا قومی ارتباطی ندارد.

- سندرم استیکلر می تواند غالب و مغلوب باشد و با اختلالات چشمی ، اسکلتی ، دهانی صورت و شنوایی مشخص می شود . شیوع این سندرم در حدود 1 در 7،500 و 1 در 9000 نوزاد است.

- سندرم Treacher-Collins معمولاً یک سندرم اتوزومی غالب است که بر رشد استخوان ها و سایر بافت های صورت تأثیر می گذارد. این ناهنجاری ها به مشکلات گفتاری و زبانی ، اختلال بینایی ، HL رسانایی و تنفس کمک می کند. علائم این سندرم می تواند غیر قابل تشخیص تا شدید باشد. نیمی از افراد مبتلا به HL مبتلا به نقص سه استخوان گوش میانی یا نقص در توسعه کانال گوش هستند. از هر 50،000 نفر یک نفر از این سندرم رنج می برد و ناشی از جهش در سه ژن: ,TCOF1 POLR1C POLR1D, است.

- سندرم Perrault یک بیماری اتوزومی مغلوب است که با SNHL در هر دو جنس و اختلال عملکرد تخمدان در زنان مشخص می شود. علائم HL دو طرفه است و از متوسط ​​با شروع کودکی تا عمیق هنگام تولد متغیر است. علائم اختلال عملکرد تخمدان نیز می تواند متفاوت باشد و زنان مبتلا همچنین در برخی موارد ویژگی های عصبی مانند تأخیر در رشد و آتاکسی مخچه را نشان می دهند. چهار ژن با این سندرم در ارتباط هستند HARS2 ، HSD17B4 , CLPP وPRLTS2 است.

**\*\*ناشنوایی های غیر سندرومیک(NHL)**

حدود 80% HL دارای عوامل ژنتیکی به عنوان ناشنوایی غیر سندرمی طبقه بندی می شوند. ناشنوایی های غیر سندرومی هتروژنسیته بالایی دارند و جهش در ژن GJB2 عامل تقریباً 50-30٪ در شمال غربی و 5-0٪ در جنوب و جنوب شرقی خاورمیانه ، به عنوان ژن اصلی ARNSHL شناخته شده است.

ناشنوایی اتوزوم مغلوب( (ARNSHL از نظر ژنتیکی هتروژن بوده و شایع ترین شکل HL ارثی است. 40 مورد ژن های مختلف تا به امروز عامل حدود 80٪ موارد NSHL ارثی از نوع اتوزومی مغلوب و در حالی که 27 ژن عامل ناشنوایی اتوزومال غالب هستندADNSHL)).

* **Genes involved in cochlear homeostasis**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **location** | **Name** | **Introduction** |
| Gap junctions | Gap junction protein, beta-2 gene (DFNB1A) | autosomal recessive gene, 13q11–q12, Up to date over 200 different mutations have been reported in GJB2 gene, The deletion of a guanine at position 30 (c.30delG) is found to be the most common mutation in many world population as well as many country in the Middle East, The frequency of IVS1 + 1G > A was that this is the second common mutation in Iranian population. |
| Gap junction protein, beta-6 gene (DFNB1B) | Gap junction protein beta-6 (GJB6) or connexin 30 (Cx30) gene located on 13q12.11, comprises of 3 exons, a 342-kb deletion at GJB6 and 35delG at GJB2 |
| Gap junction protein, beta-3 gene (DFNA2B) | Gap junction protein beta-3(GJB3) or connexin 31 (Cx31) gene located on 1p34.3, comprises of 2 exons. GJB3, one of the multigene family gap junctions, involved in ion homeostasis of cochlear. Mutations in this gene can cause dominant and recessive and digenic (GJB2/GJB3) |
| Tight junctions | Claudin 14 gene (DFNB29) | Several different genes including tight junctions TRIC and CLDN14 are involved in inner ear ion homeostasis and have been linked to deafness. CLND14 mutations in humans cause profound congenital ARNSHL |
| Marvel domain-containing protein 2 gene (DFNB49) | Tricellulin (TRIC) also referred to as MARVELD2, located on chromosome 5q13.2, is an integral membrane protein concentrat-ed at the vertically oriented TJ strands of tricellular contacts in which mutant alleles co-segregate with non-syndromic moderate-to-profound DFNB49 and this variant( IVS4 + 2T > C) was reported |
| Others genes | Pendrin gene (DFNB4) | Pendrin, encoded by SLC26A4, is a transmembrane anion exchanger that belongs to the solute carrier 26 family and exchanges chloride, iodide, bicarbonate and formate. Mutations in SLC26A4 are the second most frequent cause of ARNSHL. Over 100 mutations in the SLC26A4 (PDS) gene are involved in both Pendred syndrome (PS) and NSHL (DFNB4), |
| POU domain, class 4, transcription factor 3 gene (DFNA15) | POU4F3 is one of 14 transcription factors in the POU superfamily. All members contain two DNA-binding domains, which bind a target DNA and are involved in tissue specific gene regulation |
| Estrogen-related receptor beta gene (DFNB35) | ESRRB gene encodes the estrogen-related receptor protein beta that is a member of the nuclear hormone receptor (NHR) family of transcription factors. ESRRB is essential for inner-ear development and function [24]. Mutations of ESRRB are causative for early-onset hearing impairment |
| Calcium- and integrin-binding protein 2 gene (DFNB48) | CIB2 belongs to a family of calcium and integrin-binding proteins containing four EF-hand domains that change conformation upon binding Ca2+, CIB2 mutations underlie Usher syndrome 1 J (MIM# 614869) and non-syndromic deafness DFNB48. |
| Barttin gene (DFNB73) | The BSND encodes barttin, an accessory subunit of renal and inner ear chloride channels. Barttin is an accessory subunit of two human ClC-K channels, ClC-Ka (MIM 602024) and ClC-Kb |

* **Genes implicated in cellular organization**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **location** | **Name** | **Introduction** |
| Myosins | Myosin 3A gene (DFNB30) | Myosin IIIA is an unconventional myosin of the inner ear that causes HL in humans. The protein is found at the tips of developing stereocilia surrounding the tip density region that may be the site of actin polymerization and operation of the MET apparatu,recessive mutations, MYO3A mutations in this locus cause late-onset, progressive ARNSHL that starts during the second decade |
| Myosin 6 gene (DFNB37) | Myosin VI, encoded by MYO6 (located 6q14.1), is expressed most strongly in the cuticular plate and is involved in stereocilia formation. The protein is required to attach the apical plasma membrane to the base of stereocilia and/or anchor stereocilia rootlets |
| Myosin 7A gene (DFNB2) | MYO7A encodes for myosin VIIA, which is ubiquitously expressed in many epithelial tissues including the inner ear and retina. In the inner ear, myosin VIIA is found in the sensory hair cells, mainly in the stereocilia but also along the lateral membrane of the cell, in the cuticular plate and in the synaptic region. In humans, mutations in MYO7A cause ADNSHL. Mutations in this gene also associated with vestibular disorders (DFNA11), profound ARNSHL (DFNB2), Usher syndrome type 1B (USH1B) and USH3-like phenotypes |
| Myosin 15A gene (DFNB3) | The myosin 15 gene is located on chromosome 17p11.2, a widely expressed member of the myosin superfamily. The myosin- XV protein has been shown to be integral for development and elongation of the stereocilia through delivery of whirlin to the tips of stereocilia. Whirlin binds to SH3-MYTH4-FERM-domain-con- taining region of the Myo15a protein and regulates actin filament elongation |
| Other genes | Otocadherin gene (DFNB12) | Mutations in cadherin-related family, member 23 (CDHR23) gene, are responsible for both Usher syndrome and DFNB12 NSHL. CDH23 encodes cadherin 23, a putative calcium-dependent adhesion molecule required for proper morphogenesis of mechan-osensitive hair bundles of the inner-ear neurosensory cells |
| Protocadherin 15 gene (DFNB23) | PCDH15 belongs to the cadherin superfamily of calcium-dependent cell–cell adhesion molecules. Mutations in PCDH15 cause both Usher syndrome type 1F (USH1F) and severe-to-profound ARNSHL. |
| Radixin gene (DFNB24) | Radixin is part of the ezrin/radixin/moesin (ERM) family which consists of three closely related proteins that function as crosslinkers between plasma membranes and actin filaments, |
| Trio- and F-actin-binding protein (DFNB28) | The TRIO and filamentous actin binding protein encoded by TRIOBP colocalizes with F-actin along the length of the stereocilia and is thought to be involved in actin cytoskeletal organization. |

* **Genes coding for tectorial membrane-associated proteins**

|  |  |
| --- | --- |
| Name | Introduce |
| Stereocilin gene (DFNB16) | Highly specialized epithelial cells, the sensory hair cells in the cochlea, are responsible for mechano-electrical transduction and STRC gene, which encodes stereocilin, is expressed in the sensory hair cells and is associated with the stereocilia, the stiff microvilli forming the structure for mechanoreception of sound stimulation. Two frameshift mutations and a large deletion |
| a-Tectorin gene (DFNB21) | TECTA gene encodes a-tectorin, an extracellular protein constitu- ent of the tectorial membrane and the otolithic membrane in the cochlea and vestibular system |
| Otoancorin gene (DFNB22) | The OTOA gene encodes otoancorin, which belongs to a group of noncollagenous glycoproteins of the acellular gels of the inner ear that specifically located at the interface between the apical surface of the sensory epithelia and their overlying acellular gels, and also entirely specific for the inner ear. OTOA gene has 28 exons spanning approximately 82 kb, and was mapped to chromosome 16p12.2 |
| Collagen type XI alpha-2 gene (DFNB53) | Mutations in the COL11A2 gene (MIM# 120290) on chromo-some 6p21.32 have been found in families with both autosomal dominant (at the DFNA13 locus) and autosomal recessive (at the DFNB53 locus) and various syndromes that include a deafness phenotype |

* **Genes involved in neuronal transmission**

|  |  |
| --- | --- |
| **Name** | **Introduction** |
| Otoferlin gene (DFNB9) | A gene at the DFNB9 locus on chromosome 2p is called the otoferlin gene, because its product shows homology to dysferlin, a protein that is defective in some myopathies. OTOF encodes for otoferlin, a member of the mammalian ferlin family of membrane- anchored cytosolic proteins |
| Pejvakin gene (DFNB59) | Genetic mutations that lead to progressive ARNSHL are very rare. A mutation in pejvakin gene in a consanguineous Iranian family with progressive ARNSHL was reported |

* **Genes implicated in cell growth, differentiation, and survival**

|  |  |
| --- | --- |
| **Name** | **Introduction** |
| Hepatocyte growth factor gene (DFNB39) | HGF, the gene encoding hepatocyte growth factor (MIM# 142409), was first mapped to DFNB39, on chromosome 7q11.22– q21.12 in a consanguineous Pakistani family with profound prelingual sensorineural deafness |
| Serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 6 gene (DFNB91) | Serpins are grouped into different phylogenic clades [62]. In humans, the largest clade (clade B) contains 13 largely intracellular proteins, among which are serine proteinase inhibitors and cysteine proteinase inhibitors [ |