

Streszczenie

Niedosłuch definiuje się jako zaburzenie ze strony narządu słuchu polegające na nieprawidłowym odbiorze i/lub przewodzeniu dźwięków. Według Światowej Organizacji Zdrowia 360 milionów ludzi na świecie doświadcza niedosłuchu, z czego 32 miliony to dzieci. Etiologia niedosłuchu jest zróżnicowana. Szacuje się, że 50-60% przypadków choroby ma podłoże genetyczne. Niedosłuch może być jedynym objawem choroby (niedosłuch niesyndromiczny/izolowany^[1]) lub występować w zespołach wad (niedosłuch syndromiczny). W patogenezę niedosłuchu dziedzicznego zaangażowanych jest ponad 100 genów i znanych jest ponad 700 zespołów chorobowych, w których występuje niedosłuch.

W pracy podjęto próbę poznania molekularnego podłoża niedosłuchu w grupie polskich pacjentów z pierwotnie rozpoznany klinicznie niedosłuchem izolowanym i wykluczonymi mutacjami genu *GJB2* jako przyczyną choroby (mutacje tego genu stanowią jedną z najczęstszych przyczyn uwarunkowanego genetycznie niedosłuchu izolowanego). Do identyfikacji mutacji przyczynowych wykorzystano technikę sekwencjonowania następnej generacji (NGS), a na potrzeby pracy zaprojektowano diagnostyczny panel genów przyczynowo związanych z niedosłuchem, opracowano potok analizy danych NGS oraz algorytm diagnostyczny. Identyfikując molekularną przyczynę utraty słuchu u 19 z 48 pacjentów osiągnięto wykrywalność mutacji na poziomie 39,6%. Zidentyfikowano 33 mutacje odpowiedzialne za wystąpienie choroby zlokalizowane w 13 różnych genach. Siedem z nich to mutacje do tej pory nieopisane, których patogenność oceniano na podstawie wyników analizy bioinformatycznej i zaleceń ACMG/AMP. Większość mutacji w grupie badanej, bo aż 60%, była identyfikowana tylko raz. Wśród wykrytych mutacji dominowały delecje genu *STRC*, stanowiąc 69% wszystkich delecji zidentyfikowanych w grupie badanej. Wielkość delecji w *locus* genu *STRC* (15q15.3) zwróciła uwagę na problem niepłodności męskiej powiązanej z niedosłuchem (zespół DIS) i konieczność zmiany rozpoznania klinicznego u pacjentów płci męskiej, u których delecja obejmowała również gen *CATSPER2*. Zmianę rozpoznania w kierunku niedosłuchu syndromicznego (zespoły DIS, Ushera, Barakata, Perraulta i Waardenburga) na podstawie przeprowadzonych badań zasugerowano łącznie dla 36,8% pacjentów z ustaloną molekularną przyczyną niedosłuchu. Jak się wydaje, może to wynikać

z faktu późniejszego ujawniania się charakterystycznych dla danego zespołu cech klinicznych oraz ich niepełnej ekspresji w niektórych zespołach.

Uzyskane wyniki potwierdziły tezę o heterogenności podłoża molekularnego niedosłuchu u polskich pacjentów. Wśród 33 zidentyfikowanych mutacji, poza delecjami genu *STRC* oraz mutacjami genów związanych przyczynowo z zespołem Ushera, żadne inne nie występowały znacząco częściej w grupie badanej. Ustalenie zależności pomiędzy wynikiem molekularnym a szczególnymi cechami fenotypu było możliwe tylko przy ścisłej współpracy z lekarzem kierującym. Podstawą był przygotowany i wykorzystany w pracy formularz ewaluacji klinicznej pacjenta z niedosłuchem. Przeprowadzone badania miały również dodatkowe implikacje praktyczne: zarówno panel genów niedosłuchu, potok analizy danych NGS jak i algorytm diagnostyczny zostały wdrożone do rutynowych badań molekularnych niesłyszących pacjentów w Zakładzie Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka. Pacjenci otrzymali poradę genetyczną dającą możliwość oszacowania ryzyka powtórzenia się niedosłuchu w rodzinie, a w przypadkach zmiany rozpoznania (SHL) potwierdzonych klinicznie specjalistyczną opieką medyczną jeszcze przed wystąpieniem pełnoobjawowej choroby. Uzyskane wyniki analizy molekularnej potwierdziły, że panelowe sekwencjonowanie NGS jest przydatnym narzędziem w identyfikacji podłoża molekularnego u pacjentów z niedosłuchem.

^{2[1]}W piśmiennictwie określenie niedosłuch izolowany i niesyndromiczny są używane zamiennie. W dalszej części pracy przyjęto określenie niedosłuch izolowany.
