Contribution of Genetic Causes in Ear Vestibular Disorders

Lotfi Y [1], Shaabani M [2], Navaei Lavasani A [3]

1- Full Professor, Department of Audiology, The Faculty of Audiology, University of Rehabilitation Sciences and Social Health, Tehran, Iran
2- Assistant Professor, Department of Audiology, The Faculty of Audiology, University of Rehabilitation Sciences and Social Health, Tehran, Iran.
3- PhD Student of Audiology, Department of Audiology, The Faculty of Audiology, University of Rehabilitation Sciences and Social Health, Tehran, Iran

Received: 2023.11.05 Accepted:2024.01.06

Abstract

Purpose: Vestibular disorders such as deafness are associated with heterogeneous genetic patterns and multifactorial hereditary transmission methods. Improvement in the field of genetic sequencing has provided evidence of familial classification in vestibular disorders and is the beginning for revealing the genetic causes and new treatment options, especially in Meniere's disease and disorders associated with hearing loss. In this review, our aim is to present the recent findings in the field of effective genes in vestibular disorders and investigating the possible treatment of these disorders.

Methods: In this review article, the words "genes and vestibular diseases" and genetic therapy had searched in 'Google Scholar" and "science direct" and "PubMed" databases in the years 2000 to 2023.

Results: After searching in Google Scholar, Science Direct and PubMed databases, new and related articles were collected and studied, and about 35 articles were used in this study.

Conclusion: The application of molecular and gene therapy for the restoration and return of hearing and vestibular disorder is significant. The discovery of possible new treatments for the creation of new hair cells are important advances in science that will facilitate further studies towards biological treatment of inner ear diseases.

Keywords: Vestibular diseases, Gene, Mutation, Genetic therapy

Corresponding Author: AzamNavaei Lavasani

Email: navaei _ 2009@yahoo.com

ORCID: 0009-0001-2261-8499

Copyright © 2023 Mashhad University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

► **Please cite this article as:** Lotfi Y, Shabani M, Navaei Lavasani A. **Contribution of Genetic Causes in Ear Vestibular Disorders**. **JPSR** 2024; 13(4): 85-. **DOI:** 10.22038/JPSR.2025.75350.2559.

نقش علل ژنتیکی در اختلالات دهلیزی گوش

یوسف لطفی[۱]، مسلم شعبانی[۲]، اعظم نوائی لواسانی[۳]

هدف: اختلالات دهلیزی همانند ناشنوایی بصورت الگوهای ژنتیکی ناهمگون(Heterogeneous) با روش‌های انتقال وارثتی چند فاکتوری همراه هستند. پیشرفت در زمینه توالی یابی ژنتیکی، شواهدی از طبقه بندی فامیلیال در اختلالات دهلیزی را فراهم کرده و آغازی برای بارز شدن علت‌های ژنتیکی این اختلالات و احتمالاً باز شدن راههای درمانی جدید بویژه در بیماری منییر و اختلالات همراه با کم شنوایی بوده است. در این مطالعه مروری، هدف ما ارائه یافته های اخیر در زمینه ژنهای موثر در ایجاد اختلالات دهلیزی و بررسی درمان احتمالی این اختلالات می باشد.

روش بررسی: در این مقاله مروری واژه های "ژن، بیماریهای دهلیزی و ژن درمانی در منابع اطلاعاتی Google Scholar و Science Direct و PubMed در سالهای ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳ جستجو شدند.

یافته ها: پس از جستجو در منابع اطلاعاتی Google Scholar و Science Direct و PubMed مقالات جدید و مرتبط را جمع آوری و مطالعه نموده و از حدود ۳۵ مقاله در این مطالعه استفاده گردید.

نتیجه گیری: کاربرد درمان های مولکولی و ژنی برای ترمیم و بازگشت شنوایی و اختلال دهلیزی قابل ملاحظه است. کشف درمانهای جدید احتمالی برای ایجاد سلول‌های مویی جدید، پیشرفت‌های مهمی در علم محسوب می شوند که مطالعات بعدی به سمت درمان بیولوژیک بیماری های گوش داخلی را تسهیل خواهد کرد.

کلمات کلیدی: بیماری های دهلیزی، ژن، موتاسیون، ژن درمانی

نویسنده مسئول: اعظم نوائی لواسانی، navaei _ 2009@yahoo.com، ORCID: 0009-0001-2261-8499

آدرس: تهران، بلوار دانشجو، خیابان کودکیار، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، گروه شنوایی شناسی.

۱- استاد گروه شنوایی شناسی، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران

۲- استادیار گروه شنوایی شناسی، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران.

۳- دانشجوی دکتری شنوایی شناسی، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران

مقدمه

بیش از ۳۰۰ ژن در کم شنوایی دخالت دارد که حدود ۷۰ ژن مسبب آن شناسایی شده اند. گرچه ژن های زیادی مرتبط با کم شنوایی شناسایی شده اند، تعداد کمی موجب اختلال دهلیزی می شوند. ژن درمانی به صورت جایگزین ژن های مفقود یا ژن های ناقص در سلول های هدف جهت بازگشت عملکرد این سلول ها انجام می شود. روش های مختلف شامل استفاده از ناقل های ویروسی و غیرویروسی در مدل های حیوانی مورد بررسی قرار گرفته اند (۱).

رشد و تکامل گوش داخلی مهره داران وابسته به سیگنال های ساطع شده از بافت های اطراف شامل مغز پشتی (Hind Brain)، ستیغ عصبی (Neural Crest)، مزانشیم و نوتوکورد است. ژن ها و مسیرهای متعددی حین این فرایند فعالیت دارند. مطالعات نشان داده اند، تعامل پروتئین ها در مسیرفاکتور رشد فیبروبلاست (Fibroblast Growth Factor; FGF)، پروتئین مورفوژنیک استخوان (Bone Morphogenetic Protein; BMP) و (Wingless-Integrated; WNT)، و آنتاگونیست های آن ها نقش عمده ای در ایجاد ناحیه پره پلاکودال در اکتودرم جنین در حال رشد دارند (۲).

ژن های متعددی شبکه تنظیمی را تشکیل می دهند که موجب فعال سازی رونویسی، تکثیر سلولی و ایجاد ار گان های گوش داخلی می شود (۱). ژن های Eya1 و Sox2 هر دو نقش مهمی در تکثیر و عصب زایی سلول-های حسی عصبی دارند و از بین رفتن آن ها همه نورون-های حسی را از بین می برد (۳).

مسیر FGF در ایجاد Otic Placode مهم است که آن نیز برای تشکیل وزیکول گوش با فعال شدن Myosin II از طریق سیگنال دهی FGF و همچنین از طریق مسیر

Rhoa-Rock مشارکت دارد، سپس اتوسیست ساختارهای گوش داخلی را ایجاد می کند. بخش دهلیزی گوش داخلی تا حد زیادی از ناحیه ی پشتی وزیکول گوش ایجاد می شود و شامل اتریکول، ساکول و مجاری نیم دایره ای (قدامی، افقی، خلفی) و آمپول های آن هاست. حین همین دوره ی زمانی جزء شنوایی گوش داخلی یعنی حلزون از بخش شکمی اتوسیست ایجاد می شود و ساختار پیچ در پیچ خود را شکل می دهد. مجرای آندولنفاتیک اولین ساختاری است که در سمت داخلی وزیکول اوتیک تشکیل می شود و برای حفظ هموستاز مایع آندولنفاتیک ضروری است و هموستاز غیر طبیعی مایعات منجر به نقص عملکردی در سیستم دهلیزی و شنوایی می شود (۲).

مناطق رومبومریک ۴ تا ۶ منطقه مغز پشتی بویژه رومبور ۵ برای تشکیل ساختارهای شنوایی و دهلیزی ضروری هستند. بیان ژن FGF3 در رومبور ۵ و ۶ برای تشکیل گوش داخلی مهم می باشد. FGF3 قبل از تولد در منطقه Otic Placode و در ناحیه نروژنیک اتوسیست و در ارگان‌های حسی گوش داخلی بیان می شود. در موش‌ها با حذف FGF3، گوش داخلی به طور ناقص شکل می گیرد و میزان عقده های مارپیچی کاهش می یابد. با این وجود گرچه FGF3 در مناطق حسی بیان می شود ولی فنوتیپ های حسی واضحی با حذف FGF3 مشاهده نمی شود زیرا FGF10 نیز در مناطق حسی بیان می شود که می تواند عملکردهای FGF3 در این مناطق را پوشش دهد (۴، ۲).

مغز پشتی منبع سیگنال دهی محور پشتی-شکمی گوش داخلی است. Wnts سیگنال های مهمی برای تشکیل مجاری نیم دایره ای می باشند که از مغز پشتی دورسال منشاء می گیرند. DLX5 یکی از ژنهایی است که به سیگنال دهی Wnts پاسخ می دهد و عدم وجود این ژن در تشکیل مجاری و کریستاها تاثیر می گذارد. مولکول دیگری که برای تشکیل مجاری نیم دایره ای ضروری است hmx3 است. Chd7 نیز پروتئین هلیکاز حاوی کرومودومین را کد می کند و بعنوان یک ژن انتخاب کننده عمل می کند و فاکتورهای رونویسی ضروری برای تشکیل مجاری نیم دایره ای را رمزگذاری می‌کند (۵، ۲).

گوش داخلی تحت تاثیر سیگنال‌های منشاء گرفته از مزانشیم نیز قرار می گیرد. ۳ فاکتور رونویسی ,prx1 prx2, Brn4 ژنهای ننظیمی مهم برای سیگنال دهی مزانشیم-اپیتلیال هستند. Prx1 و prx2 ژن‌های هومئوباکس زوجی هستند. Prx1 در مزانشیم پری اوتیک و prx2 در اپیتلیوم اوتیک و مزانشیم پری اوتیک بیان می‌شود. حذف Prx1 موجب کاهش اندازه کپسول اوتیک می شود درحالیکه prx2 فنوتیپ واضحی در گوش داخلی ایجاد نمی کند ولی حذف هر دو ژن موجب عدم تشکیل مجاری نیم دایره ای افقی و کاهش اندازه مجاری نیم دایره‌ای خلفی و قدامی می شود. سیگنال دهی مزانشیم-اپیتلیال در سیستم دهلیزی مهم می‌باشد. Brn4(pou3f4) یک فاکتور رونویسی متعلق به خانواده ژن pou است که در مزانشیم پریوتیک بیان می شود. حذف Brn4 موجب ناشنوایی و فنوتیپ های دهلیزی مثل تکان دادن سر می شود (۲).

اختلال دهلیزی یک اختلال بالینی مهم با روش های درمانی محدود است. تقریبا" ۳۰٪ افراد بالای ۶۰ سال و ۵۰٪ افراد بالای ۸۵ سال از این اختلال رنج می برند. زیرا فعالیتهای روزانه زندگی را مختل و موجب نگرانی، افسردگی و در مجموع کاهش کیفیت زندگی می شود. با وجودیکه هفته‌ها بعد از شروع اختلال دهلیزی فرایند جبرانی توسط سیستم عصبی مرکزی صورت می گیرد علائم ناتوان کننده در موارد اختلالات دوطرفه دهلیزی باقی می‌ماند. شایع ترین ناهنجاری در بیماران مبتلا به اختلال دهلیزی افت سلول مویی است، گرچه علائم افت دهلیزی تا حدودی بوسیله توانبخشی و جبران مرکزی تسکین می یابد، ولی هیپوفانکشن دهلیزی غیر قابل درمان است (۱).

با وجود نقش ژن های فوق در تشکیل قسمت های مختلف گوش داخلی، مسیرهای رشد ساختارهای گوش داخلی تحت تاثیر ژن های مختلفی می باشد که الگوی بیان آنها و نقش آن ها در ساختارهای گوش داخلی تاکنون ارزیابی نشده است. همچنین الگوی بیان یک ژن لزوما" فنوتیپی که در نتیجه حذف آن ژن ایجاد می شود را پیش بینی نمی‌کند. بطور مثال ژن‌های Dlx5 و Netrin1 هر دو بطور یکسان در ایجاد هر سه مجاری نیم دایره ای نقش دارند با این حال حذف این ژن ها درجات متفاوتی از شدت فنوتیپی را در بین سه مجاری نیم دایره ای موجب می-شوند (۲).

شناسایی ژن های دخیل در بیماری های دهلیزی گوش و مشاوره ژنتیکی مناسب قبل از تولد در خانواده های با

سابقه ی فامیلیال می تواند از بروز چنین بیماری هایی ممانعت کند و در صورت بروز بیماری نیز، استفاده از ژن-های موثر در ایجاد بیماری در جهت درمان با روش های جدید ژن درمانی و پیگیری تاثیر توانبخشی بر بیان ژن ایجاد کننده بیماری کمک کننده می باشد.

هدف اصلی این مقاله ی مروری جمع آوری تحقیقات موجود در زمینه بیماری های دهلیزی ناشی از جهش های ژنی و پیشرفت‌های اخیر در درمان های مولکولی و ژنتیکی است.

روش بررسی

در منابع اطلاعاتی google scholar و science direct و PubMed با کلید واژه های " بیماری های دهلیزی" و "ژن" و "موتاسیون" و "ژن درمانی" از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳ جستجو انجام گرفت. مقالات مرتبط جمع آوری و مطالعه شد. از حدود ۳۵ مقاله که با هدف این مقاله مروری تطابق داشت در این مطالعه استفاده گردید.

یافته ها

بیماری منییر

بیماری منیر یک اختلال دهلیزی محیطی است که با علائم سه گانه تشخیصی شامل کم شنوایی نوسانی، سرگیجه و وزوز گوش همراه است. با وجود این علائم شناخته شده، دستیابی به تشخیص و مدیریت بیماری هنوز دشوار است (۶).

نظریه های متعددی برای پاتوفیزیولوژی وجود دارد:

- عوامل درونی (ژنتیکی، آناتومیک، متابولیک، غدد درون ریز، خود ایمنی، یا عروقی)
- سایر عوامل خارجی (آلرژیک، ویروسی یا تروماتیک).

هیچ یک از این فرضیه ها حتمی نمی باشند، هر نظریه نیاز به تأیید دارد (۸-۶). تقریباً ۱۰٪ از بیماران حداقل یک رابطه خویشاوندی (درجه اول یا درجه دوم) ابتلا به (Meniere's Disease; MD) دارند که نوع فامیلیال این سندرم را تأیید می کند. وراثت MD به طور گسترده مورد بحث قرار گرفته است، معمولا اتوزومال غالب است، اما الگوهای توارث مغلوب و میتوکندری نیز مشاهده شده است (۹).

شواهدی مبنای ژنتیکی بیماری منییر را تایید می کند، از جمله شیوع بالای آن در جمعیت قفقازی (۱ تا ۲ در هر ۱۰۰۰) است (۸). موتاسیون‌هایی در ژن های FAM136 و DTNA در یک خانواده مبتلا به MD شناسایی شدند. سه خانواده دیگر جهش در ژن‌های PRKCB، DPT و SEMA3D نشان دادند (۹).

Doi و همکاران (۱۰) دریافتند که پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNPs) در ژن های کانال های پتاسیمی KCNE1 و KCNE3 با بیماری منییر در جمعیت ژاپنی مرتبط است (۱۰)، در حالی که Campbell و همکاران (۱۱) هیچ ارتباطی در جمعیت قفقاز پیدا نکردند و موفق به تکرار نتایج Doi و همکاران (۱۰) نشدند.

در مطالعه ای در سال ۲۰۱۳ نیز ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم ژن MIF و MD مشاهده شد (۶).

چندین مطالعه اپیدمیولوژیک شیوع بالاتری از بیماری های خودایمنی را در بیماران مبتلا به MD فامیلیال و تک گیر (Sporadic) نشان دادند. MD با منشاء خودایمنی اخیراً به عنوان یک زیر گروه بالینی مجزا با شیوع تخمینی ۱۴-۷ در ۱۰۰۰۰۰ مورد بررسی قرار گرفته است. واریانت آللی با کد شناسه rs4947296 در مکان کروموزومی 6p21.33 با بیماری دوطرفه MD مرتبط است و در بیماران MD مبتلا به بیماری های خودایمنی مشاهده می‌شود. این SNV تکثیر سلولی را در سلول های لنفوئیدی از طریق مسیر TWEAK/Fn14 تنظیم می-کند و پاسخ التهابی با واسطه NF-kB را افزایش می دهد (۹).

برخی محققین بر جهش در ژن آکواپورین (AQP) تمرکز کردند، یک پروتئین غشاء گذر بیان شده در کیسه آندولنفاتیک که آب و سایر املاح را از طریق غشای سلولی منتقل می کند. خانواده ژن AQP در انتقال مایع نقش دارد و AQP1، ۲، ۳، ۴ و ۵ در گوش داخلی شناسایی شده است. Candreia و همکاران (۱۲) در $\frac{1}{3}$ بیماران مبتلا به منیر تغییر توالی در AQP3 مشاهده کردند. Mhatre و همکاران (۱۳) ؛ هیچ گونه تغییر توالی در AQP2 در هیچ یک از ۱۲ فرد مبتلا به MD شناسایی نکردند. در دو مطالعه دیگر بر روی جهش در چندین ژن AQP، AQP1-AQP4، در افراد مبتلا به منییر هیچ جهش مسببی شناسایی نشد (۱۲,۱۴). بنابراین نقش قطعی AQP ها مشخص نمی باشد. MD همچنین با یک پلی مورفیسم در ژن PTPN22 (rs2476601,1858C/T) مرتبط است، که یک

پروتئین فسفاتاز لنفوئیدی را کد می‌کند و نشان می دهد که این ژنوتیپ ممکن است حساسیت متفاوتی نسبت به MD دوطرفه در جمعیت اسپانیایی ایجاد کند و یک علت خودایمنی برای اشکال دوطرفه MD را تایید می کند (۸).

Furuta و همکاران (۱۵) ارتباط پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۱ (Interleukin-1 (IL1 را با MD و کاهش شنوایی حسی عصبی ناگهانی اثبات کردند (۱۵).

در مجموع MD یک بیماری پیچیده و ناهمگن است و در نتیجه سهم ژنتیکی در MD نیز پیچیده است. عوامل مستعد کننده یا تأثیرگذار بر MD ممکن است بین گروه های قومی و حتی بین خانواده های مبتلا به FMD متفاوت باشد. همه این ملاحظات با هم، چالشی در رویکرد ژن کاندید برای مطالعه MD ایجاد می کند.

میگرن دهلیزی

یک اختلال شایع است که بیماران مبتلا به میگرن، علائم دهلیزی را به طور دوره ای حین حملات میگرن تجربه می‌کنند، (۹) و اخیراً در آخرین معیارهای طبقه بندی بین‌المللی اختلالات سردرد (International Classification of Headache Disorders; ICHD) گنجانده شده است. اکثر موارد (Vestibular Migraine; VM) به صورت بیماری تک گیر در نظر گرفته می شوند، اما نوع فامیلیال VM با توارث اتوزومال غالب در چندین خانواده گزارش شده است که یک زمینه ژنتیکی برای این بیماری را تایید می کند. میگرن همی پلژیک فامیلیال (Familial Hemiplegic Migraine; FHM) که زیرگروهی از میگرن همراه با اورا است، در اثر جهش در ژن های CACNA1A، ATP1A2 و SCN1A ایجاد می شود. با این حال، هیچ ژن کاندیدایی در VM تأیید نشده است، گرچه چندین مکان ژنتیکی مانند کروموزوم‌های، 5q35, 9q13-q22, 11q و 22q12 معرفی شده‌اند (۱۶).

کانال‌های پتانسیل گیرنده‌ی گذرا (Transient Receptor Potential; TRP) خانواده ای از کانال های کاتیونی هستند که بیشتر روی سلول بیان می شوند. آنها به هفت زیر خانواده شامل TRPC، TRPV، TRPM، TRPA، TRPN، TRPP و TRPML تقسیم می‌شوند که واسطه انتقال حسی مانند درد، لمس، شنوایی و حس حرارتی هستند. این کانال های یونی دارای نفوذپذیری نسبتاً غیرانتخابی به کاتیون ها از جمله $Ca2+$ و $Mg2+$ هستند و محرک ورود یون را تعدیل می‌کنند. کانال های TRP با تغییر هموستاز یون درون سلولی با اختلالات نورودژنراتیو مرتبط هستند. میگرن نیز از طریق فعال سازی گیرنده های درد مننژیال یا آزادسازی پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (Calcitonin Gene-Related; CGRP Peptide) با این فرضیه مطابقت دارد. در مطالعه ای بر روی خانواده کره ای مبتلا به VM وراثت اتوزومال غالب و یک جهش جدید در TRPM7 گزارش شد (۱۶).

در یک مطالعه حیوانی با حذف کیناز TRPM7 در موش ها، حذف هموزیگوت باعث مرگ جنینی شد ولی موش های هتروزیگوت زنده ماندند و تنظیم هموستاز $Mg2+$ و تغییرات غیرطبیعی در کانال TRPM7 را نشان دادند. این موش ها رفتارهای غیرعادی مانند لرزش، تشنج و جهش های ناگهانی شدید به صورت واکنش به نور و صدا از خود نشان دادند، شبیه به فتوفوبیا و فونوفوبیا که در VM مشاهده می شود (۱۷).

در مطالعات متعدد گزارش شده است TRPM7 ،کانال یونی انتخابی کاتیونی را رمزگذاری می‌کند که نسبت به $Ca2+$، $Mg2+$ و یون‌های فلزی مانند $Zn2+$ نفوذپذیری بالایی دارد. حساسیت ژنتیکی میگرن نیز نشان می دهد که کانالوپاتی یونی درگیر در هموستاز گلوتامات یک پاتوفیزیولوژی زمینه ای VM است.

$Ca2+$ و $Mg2+$ نقش مهمی در تنظیم عملکردهای مختلف عصبی و اثرات معکوس در سیگنال دهی انتقال دهنده عصبی تحریکی گلوتامات دارند: انتشار گلوتامات با جریان $Ca2+$ تحریک می شود، در حالی که $Mg2+$ برخلاف $Ca2+$ از انتشار گلوتامات جلوگیری می کند. بنابراین، تعادل قوی بین $Ca2+$ و $Mg2+$ به منظور حفظ تحریک پذیری مناسب نورون ها مورد نیاز است. جهش در TRPM7 ممکن است باعث تغییرات در هموستاز $Ca2+$ و $Mg2+$ و تحریک پذیری عصبی شود. سردرد میگرنی پیامد کاهش انتشار گلوتامات در قشر مغز و فعال شدن گیرنده(N-Methyl-D-Aspartate; NMDA) در مغز می باشد. این فرآیندها با غلظت کم $Mg2+$ مرتبطند که موجب تحریک پذیری بیش از حد گیرنده NMDA می‌شوند. اثر مفید مکمل $Mg2+$ در بیماران میگرنی نیز گزارش شده است. علاوه بر این، غلظت کم $Mg2+$ باعث افزایش انتشار مقدار ماده P می شود که یک واسطه التهاب

عصبی است. از آنجایی که کانال TRPM7 یک ناقل مهم $Mg2+$ است، ممکن است با تأثیر بر هموستاز داخل سلولی $Ca2+$ و $Mg2+$ به حملات VM کمک کند. اخیراً چندین کانال TRP از جمله TRPV1، TRPV4، TRPM8 و TRPA1 با پاتوفیزیولوژی میگرن مرتبط شده است. این کانال ها بر روی نورون های حسی سه قلو که مننژها را عصب دهی می کنند، بیان می شوند. فعال شدن کانال های TRP باعث تحریک الیاف آوران درد و قاعدتا" منجر به درد و آلوداینیا (Allodynia) می شود. علاوه بر این، می تواند باعث آزاد شدن CGRP شود و باعث اتساع عروق و التهاب عصبی شود (۱۶). چندین SNP در TRPV1، TRPV3 و TRPM8 با حساسیت به میگرن مرتبط هستند. بر اساس این یافته ها، کانال های TRP به عنوان یک هدف درمانی در میگرن پیشنهاد شده است (۱۷، ۱۲). مطالعات بیشتری برای بررسی بهتر نقش احتمالی این کانال ها از جمله TRPM7 در پاتوفیزیولوژی میگرن مورد نیاز است. با این حال مطالعات عملکردی قبلی نشان داد که حذف ژن کیناز TRPM7 باعث کاهش فعالیت کانال و افزایش حساسیت آن به مهار $Mg2+$ می شود (۱۷).

سرگیجه وضعیتی حمله‌ای خوش خیم (Benign Paroxysmal Positional Vertigo; BPPV)

یکی از شایع ترین علل سرگیجه در انسان است. یک اختلال دهلیزی که در نتیجه جابجایی اتوکونیا از اتریکول (که حرکت خطی را حس می کند) به مجاری نیم دایره ای (که حرکت چرخشی را حس می کند) ایجاد می شود. شیوع حدود ۱۰٪ در طول زندگی انسان دارد. میزان شیوع در سنین میانسالی تا پیری افزایش می یابد. گرچه حدود ۷۰٪ با مانورهای تغییر وضعیت (Reposition) و جابجایی (Dislocated) قابل درمان هستند ولی میزان عود بالایی دارد که حدود ۳۰٪ در سال اول و ۵۰٪ در ۵ سال بعد گزارش شده است (۱۸).

معمولاً ویتامین D نقش مهمی در تنظیم کلسیم دارد و مجموعه مطالعات همبودی سطوح پایین ویتامین D در بیماران BPPV را نشان می دهد و مکمل ویتامین D می‌تواند حملات سرگیجه را کاهش دهد (۲۱-۱۹). همچنین در مطالعه ای بین کمبود ویتامین D و شدت نیستاگموس تورشنال در بیماران مبتلا به سرگیجه وضعیتی حمله ای خوش خیم ارتباط مشاهده شد (۲۲). بنابراین، منطقی است که فرض کنیم سطوح بیان ویتامین D و ژن (Vitamin D Receptor; VDR) می تواند با BPPV تعامل داشته باشند. VDR (OMIM *601769) که گیرنده ویتامین D3 را کد می کند شامل ۱۲ اگزون است که در کرموزوم 12q13.11. قرار دارد. نقشه برداری ژنوم بر روی یک خانواده سه نسلی BPPV یک مکان کروموزومی ۱۵ شامل LOXL1 و LOXL1-AS1 را نشان داد. این مطالعه مشخص کرد که کد شناسه SNV rs1078967، که در LOXL1 قرار دارد، یک جهش احتمالی مسبب BPPV است. فرضیه این است که جهش LOXL1 ممکن است تا حدی منجر به اختلال عملکرد الاستوژنز شود، که باعث اختلال در چسبندگی اتوکنیا به ماتریکس ژلاتینی و تسهیل جدا شدن آن می شود و در نتیجه منجر به ایجاد BPPV می شود (۲۰).

اما اهمیت عملکردی این نوع رویکرد ژنی ناشناخته است. در مطالعه ای در سال ۲۰۲۱ با استفاده از استراتژی مورد-کنترلی مبتنی بر فامیلیال و توالی یابی کل اگزوم، در مجموع ۴۲ خانواده BPPV و ۵۰ خانواده غیر BPPV (همچنین ۲-۳ نفر در هر خانواده) مورد آنالیز قرار گرفتند و نتایج (Whole Exome Sequencing; WES)، ۱۸ واریانت در ۱۷ ژن زیر را نشان داد که می توانند مسبب BPPV راجعه باشند.: PCDHGA10، CASP10، TMEM119، NOD2، STARD6، MYBPC3، MPO، BAG3، CP، LRP2، SYNE2، LMNB2، DMD، GPR98، CIDEC، RYR2، ANO10.

قوی‌ترین کاندید، یک واریانت هتروزیگوت rs113784532 در ژن پروتوکادهرین گاما (PCDHGA10) بود که توده های بزرگ درون سلولی را در نمونه های BPPV حتی در سنین جوانی تشکیل داد. واریانت در ژن PCDHGA10 ممکن است در ایجاد یا تشدید برخی از موارد BPPV فامیلیال ایدیوپاتیک راجعه نقش داشته باشد. در این مطالعه، ۱۳ خانواده از ۴۲ خانواده BPPV این واریانت را داشتند. در این نوع واریانت سن شروع BPPV راجعه زودتر است (با میانگین ۰/۰±۴۴/۱۴) (۱۹).

PCDH ها مولکول های چسبنده عصبی هستند که در نورون ها و سیناپس ها متمرکز شده اند. پنجاه و هشت

PCDH به صورت پشت سر هم در سه گروه (α ، β و γ) روی کروموزوم ۵ انسان و کروموزوم ۱۸ موش قرار دارند. بر خلاف کادرین های کلاسیک که در سطح سلول وجود دارند، γ-Pcdh ها حضور درون سلولی بارزی در نورون ها، به ویژه در اندولیزوزوم ها دارند. با توجه به بیان Pcdhga10 در گانگلیون دهلیزی، مطالعات بیشتری مورد نیاز است تا ببینیم آیا سهم عصبی در علت برخی موارد BPPV راجعه وجود دارد یا خیر. این سناریو توضیح می دهد که چرا مانورهای دهلیزی (مانند مانورهای Epley و Semont) که برای انتقال اتوکونیای جابجا شده به داخل اتریکول طراحی شده اند، به خوبی عمل نمی‌کنند یا فقط برای مدت کوتاهی برای برخی از بیماران BPPV موثر هستند. یک مطالعه، پلی‌مورفیسم های ژن زیرواحد آلفا A1 (CACNA1A) با ولتاژ کلسیم را به سرگیجه وضعیتی حمله‌ای خوش‌خیم (BPPV) نسبت داد. در یک خانواده غیر BPPV جهش rs113784532 (ژن PCDHGA10) مثبت مشاهده شد، مشخص نیست که آیا به دلیل نوعی جبران عملکردی توسط ژن ناشناس دیگری بوده است یا خیر (۱۹).

سندرم بزرگ شدگی قنات دهلیزی

سندرم بزرگ شدن قنات دهلیزی (Enlarged Vestibular Aqueduct Syndrome; EVAS) یک اختلال رشدی در گوش داخلی است که قنات دهلیزی وسیع و منبسط می شود. EVAS معمولاً به صورت دو اختلال مختلف بر اساس وجود یا عدم وجود ناهنجاری‌های گوش داخلی وجود دارد (۹). این سندرم و سندرم پندرد یک ژن مشترک دارند و جهش هایی که منجر به این دو بیماری می‌شوند در مکان مشابه روی ژن مورد نظر رخ می‌دهند (۲۳). سندرم پندرد هم گاهی به صورت ناشنوایی اتوزومال مغلوب غیر سندرمی نوع ۴ (DFNB4) بروز می‌کند. EVAS بسیار با واریانت های آللی‌ژن SLC26A4 مرتبط است و به میزان کمتری با ژن های FOXI و KCNJ10 مرتبط است. ژن SLC26A4 یک پروتئین غشایی آبگریز به نام پندرین را کد می کند. این پروتئین تبادل یونی را در بسیاری از سلول ها، از جمله سلول های اپیتلیال در کیسه اندولنفاتیک، حلزون گوش، یا لابیرنت دهلیزی مدیریت می کند. ۲۰۰ واریانت بیماریزا احتمالی برای SLC26A4 شرح داده شده است (۹). جهش در ژن SLC26A4، که مبدل آنیونی پندرین را کدگذاری می کند، دومین علت شایع کم شنوایی ارثی در سراسر جهان و شایع ترین علل جهش در GJB2 است (۲۴).

EVA ممکن است با سایر ناهنجاری های دهلیزی-حلزونی همراه باشد، و می‌تواند در اشکال سندرمی و یا غیر سندرمی کم شنوایی مشاهده شود. ژن هایی که با EVA غیر سندرمی مرتبط هستند عبارتند از SLC26A4، GJB2، FOXI1، KCNJ10 و POU3F4 و ژن های . SLC26A4 و FOXI1 در ایجاد اشکال سندرمی کم شنوایی با EVA نقش دارند که به ترتیب موجب سندرم پندرد و اسیدوز توبولار کلیه همراه با ناشنوایی می شوند (۲۵). جهش های SLC26A4 به طور قابل توجهی با سندروم پندرد مرتبط هستند تا شکل غیرسندرومیک EVA. (۲۶).

پندرین در سلول های اپیتلیال غیرحسی اطراف سلول-های مویی حسی ساکول و اتریکول و به طور بارز در کیسه اندولنفاتیک بیان می شود. تصور می شود که پندرین به pH و هموستاز یونی اندولنف کمک می کند زیرا به عنوان مبدل Cl^- و $HCO3^-$ عمل می کند. بیماران با جهش-های مختلف SLC26A4 با فنوتیپ های بالینی متفاوتی همراه هستند. برخی بیماران کم شنوایی خفیف و یا پیشرونده را نشان می دهند که با گذشت زمان شنوایی بدتر می شود. در مطالعه بر روی موشها مشاهده شد که درجه تخریب سلول های مویی در موش های L236P با میزان نقص شنوایی مرتبط است. یک دلیل می تواند این باشد که ژن L236P-Pendrin ممکن است هنوز برخی عملکردها را داشته باشد. و دلیل دیگر اینکه سایر پروتئین های همولوگ فقدان پندرین را جبران می کنند. خانواده SLC26 و SLC4A1، A2 و A3 مبدل های آنیونی تک ظرفیتی هستند، SLC26A6، SLC26A7، SLC26A11، SLC4A2 و SLC4A3 در حلزون بیان می شوند. این ژن ها ممکن است نقش جبرانی در موش های با فنوتیپ خفیف داشته باشند، که توضیح می دهد که چرا موش های جهش یافته درجات مختلفی از اختلالات شنوایی و تعادل دارند. تحقیقات بیشتر بر روی مدل موش L236P می تواند ابزار ارزشمندی برای مطالعه درمان‌های احتمالی سندرم Penndred انسانی و DFNB4 ارائه دهد (۲۷).

سندرم پارگی مجرای نیم دایره ای فوقانی

سندرم پارگی کانال نیم دایره ای فوقانی (Superior Canal Dehiscence Syndrome; SCDS) یک بیماری نادر است که در اثر باز شدن استخوان در اطراف مجرای نیم دایره فوقانی ایجاد می شود. کم شنوایی و علائم دهلیزی SCDS معمولاً با صداهای بلند، محرک های فشار یا ضربه ایجاد می شود. علت ایجاد آن ناشناخته است با این حال، یک مطالعه اخیر که ۷ مورد SCDS را در سه خانواده توصیف می کند، شواهدی از مشارکت ژنتیکی ارائه می دهد. علاوه بر این، مطالعات در اطفال مبتلا به سندرم آشر و ناشنوایی غیر سندرمی، انواع ژن CDH23 را به عنوان یک نشانگر خطر برای SCDS معرفی می کنند (۹) Hildebrand و همکاران (۲۸) موتاسیون در ژن COCH را مسبب این بیماری معرفی کردند.

ژن درمانی

سلول های مویی حسی برای عملکرد دهلیزی ضروری هستند. بر خلاف حلزون که بازسازی در آن رخ نمی دهد، ارگان های دهلیزی قادرند بتدریج سلول های مویی از بین رفته را جایگزین کنند. اتریکول در پستانداران یک ارگان دهلیزی است که شتاب خطی را کشف می کند و سلول-های مویی نابالغ و جدید را ماه‌ها بعد از آسیب ایجاد می-کند. امّا بازسازی منحصرا" در منطقه محیطی و خارج استریولا رخ می دهد و در منطقه استریولای مرکزی سلول های مویی جایگزین نمی شوند. اغلب سلول های مویی بازسازی شده دسته‌ه ای استریولایی کوتاه و سلول های مویی نابالغ را ایجاد می کنند و اغلب بازسازی در سلول های نوع II دهلیزی گزارش شده است. بعلت بازسازی محدود، افت عملکرد دهلیزی غیرقابل بازگشت است.

ژن درمانی اولیه در گوش داخلی متمرکز بود بر حفظ، ترمیم و بازسازی سلول های مویی و اعصاب شنوایی. در سال های اخیر مطالعات ژن درمانی عمدتا" متمرکز بر سندرم آشر است که موجب نابینایی، ناشنوایی و اختلال دهلیزی می شود و با چندین موتاسیون ژنی همراه است لذا از (Adeno-Associated Virus; AAV) برای انتقال محصولات ژنی به دهلیز و حلزون استفاده می شود. با وجودی که هر ناقل ویروسی ویژگی های مشخصی از جمله زمان شروع تاثیر و مدت زمان بیان ژن و تروپیسم سلولی خاصی دارد که محدوده ای از آپشن ها را برای استفاده از آن ها فراهم می‌کند ولی ایجاد توکسیسیتی و واکنش سیستم ایمنی از محدودیت های استفاده بالینی آن ها می باشد. روش های ارسال ژن غیرویروسی (Nonviral) برای اجتناب از عوارض جانبی ناقل های ویروسی مورد بررسی قرار گرفتند که در موش های نوزاد موجب بهبود فیزیولوژی دهلیزی می شود اما در موش های بزرگتر تاثیر کمتری دارند که نشانگر پنجره زمانی نسبتا" محدود آن می باشد. یک روش امیدوارکننده دیگر تکنیک اصلاح ژنوم CRISPR/CAS-based می باشد که هدف آن اصلاح توالی های ژن جهش یافته است (۱). در مطالعه ای از کپسید Anc80L65 برای انتقال و بیان ژن های Transmembrane Channel- Like; Tmc2 and (Tmc1) در سلول های مویی حلزون و ارگان های دهلیزی و ارزیابی توانایی این ناقل ها برای بازگرداندن عملکرد شنوایی و دهلیزی در مدل های موشی اختلالات ژنتیکی گوش داخلی استفاده شد. AAV2/Anc80L65 ساختگی با یک پرموتور سیتومگالوویروس (CytoMegaloVirus (Cmv) Promoter) ، از طریق غشای پنجره گرد (Round Window Membrane; RWM) در مراحل اولیه پس از تولد تزریق شد، GFP (پروتئین فلورسنت سبز) را در هر دو IHCs و OHCs بیان کرد و بهبودی قابل توجهی در عملکردهای شنوایی و دهلیزی موش ها در مقایسه با روش آدنو ویروس مرسوم مشاهده شد، در روش AAV2/1 capsid بهبود کمی در سلول های مویی خارجی مشاهده شد که احتمالا" بخاطر عدم انتقال ویروس به سلول های مویی خارجی بوده است (۲۹).

سه مسیر تزریقی برای ژن درمانی گوش داخلی وجود دارد که عبارتند از تزریق از مسیر (Scala Media; SM)، (RWM)، (Lateral and Semicircular Canalostomy Posterior; LSCC, PSCC) در بسیاری از مطالعات، ارسال ژن به گوش داخلی در مدل های موشی از مسیر حلزون گذر(SM or RWM) Trans-Cochlear برای انتقال ژن ها به سلول های حلزونی استفاده شده است. در حالی که این روش تزریق مستلزم یک پرتوکل جراحی دقیق در مراحل اولیه تکامل می باشد و چنین روش جراحی احتمالا"

موجب کم شنوایی شدید در حلزون استخوانی شده و بالغ تر می شود. تلقیح ویروس به اسکالاتیمپانی از طریق RWM در مقایسه با SM غیرتروماتیک است اما کارایی کمتری از بیان ژن در سلول های حلزونی و دهلیزی در مناطق حسی (مثل فضای آندولنفاتیک) نشان می دهد. یک روش تلقیح ایده آل برای ژن درمانی گوش داخلی جهت درمان اختلالات دهلیزی-حلزونی باید هم غیرتروماتیک باشد و هم به انواع مختلف سلول های هدف بویژه کل ارگان‌های دهلیزی-حلزونی نفوذ کند. PSCC و LSCC روشهای جراحی نسبتاً آسان و قابل دسترس هستند. کانالوستومی یکی از متدهای انتقالی آسان برای ژن درمانی گوش داخلی انسان در آینده بدون آسیب عملکردی قابل توجه می تواند باشد. مطالعات اخیر از مسیر انتقالی دهلیزی یا دهلیز گذر(Trans-Vestibular) یعنی کانالوستومی برای ارسال ژن دهلیزی-حلزونی استفاده می‌کنند (۳۰) تعیین دوز مطلوب برای ناقل های AAV ضروری است، دوز کم کارایی انتقال را محدود و دوز بالا ممکن است باعث ایجاد سمیت شود (۳۱).

بحث و نتیجه گیری

اختلالات ژنتیکی که فقط با علائم دهلیزی همراه باشد نادر هستند و اغلب اختلالات دهلیزی محیطی ژنتیکی با کم شنوایی همراه هستند (۳۱، ۲۹)، مانند DFNB16 و DFNA9,11,15,28 و اختلالات عملکردهای دهلیزی و شنوایی در بیماران مبتلا به سندرم آشر، سندرم بزرگ شدگی اکوداکت دهلیزی، و سندرم جرول و لانگ نیلسن (Jervell and Lange-Nielsen Syndrome; JLNS) (۳۰).

در مطالعه ای حیوانی نشان داده شد بازسازی سلول های مویی بالغ در اتریکول آسیب دیده و بالغ توسط ژن Atoh1 امکان پذیر است، که تکثیر سلول های حمایتی و بازسازی سلول های مویی با استریوسیلیاهای بلند و کانال-های تبدیل مکانیکی باز را موجب می شود. بهبود عملکرد دهلیزی با پتانسیل های برانگیخته دهلیزی تایید شد و تا ۱۸۰ روز بعد از تزریق تداوم داشت و بعد از آن بتدریج پاسخ ها بدتر شد که نشانگر بهبودی موقت و ناپایدار می باشد (۳۲).

در مطالعه ای دیگر در موش های کوچکتر از ۳ هفته بیان اجباری Atoh1 با استفاده از روش Transgenic باعث افزایش تعداد سلول مویی در منطقه استریولای مرکزی اتریکول و اپتلیوم غیر حسی اطراف آن شد ولی عدم تشکیل سلول مویی ناشی از Atoh1 در سنین بالاتر مغایر با مطالعه قبلی بود (۱).

در مطالعه‌ای با تزریق (AAV1-CB7-Kcnel) به مجرای نیم دایره ای خلفی PSCC با روش کانالوستومی، عملکردهای شنوایی و دهلیزی و نتایج ثانویه (ریت رشد، ریت تولد، ریت زنده ماندن) نیز پایش شد. نتایج نشان داد تزریق در روز ۰ تا ۲ روز بعد از تولد در یک الگوی وابسته به دوز باعث حفظ مورفولوژی طبیعی گوش داخلی می-شود. و عملکردهای دهلیزی و حلزونی حداقل تا ۵ ماه در گروه درمان شده با دوز بالا حفظ می شود. موش های درمان شده با دوز پایین فقط بهبود در عملکرد دهلیزی را نشان دادند. انتقال AAV1-CB7-GFP به سلول های حاشیه ای استریاوسکولاریس موش های بالغ امکانپذیر نبود و نتایج این مطالعه نشان داد اجرای ژن درمانی بعد از تخریب سلول های دهلیزی-حلزونی بسیار بعید می باشد. ژن درمانی از طریق کانالوستومی می تواند یکی از روش های امکان پذیر برای ژن درمانی گوش داخلی انسان باشد که موجب حفظ عملکرد شنوایی و دهلیزی در یک الگوی وابسته به دوز در مدل موشی JLNS2 شد (۳۰).

برای تعیین اینکه آیا روش های جراحی کانالوستومی و بیان ژن نابجا (Ectopic) از طریق ناقل ویروسی به عملکردهای دهلیزی و شنوایی هنجار آسیب می رساند یا خیر، در روز سی ام پس از تزریق در موش ها با آزمون-های ABR عملکرد شنوایی و با آزمون روتارود و رفتارهای چرخشی، عملکرد دهلیز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تایید کرد (n=۶۰ ،p>۰/۰۵) انتقال ویروس از طریق PSCC و بیان ژن (Green Fluorescent Protein; GFP) بواسطه ویروس به عملکردهای شنوایی و دهلیزی در موش های هنجار آسیبی وارد نمی کند. ریت بقا و زنده ماندن و تولید مثل در موش های $Kcne1^{-/-}$ متاثر می-شود و ژن درمانی این فنوتیپ ها را بهبود می بخشد. فاکتورهایی که در آنالیز اطلاعات این مطالعه در نظر گرفته شد عبارت بود از:

۱- ژن درمانی بعد از تخریب سلول های حلزونی احتمالا" موثر نخواهد بود

۲- تزریق ها در روز سوم به بعد، نتایج درمانی موثری در حفظ شنوایی ندارند

قطر بسیار کوچک PSCC در موش های Kcne1-/- بالغ مانع تزریق موفق از طریق کانالوستومی می شود.

گرچه این مطالعات شواهد قوی برای درمان های بایولوژیک مطرح می کنند که برای درمان ناشنوایی و اختلالات تعادلی با منشاء ژنتیکی در انسان می تواند موثر باشد، اغلب مطالعات، کاهش کارایی ژن درمانی در سیستم‌های شنوایی و دهلیزی در موش‌های بالغ و بزرگسال را گزارش کرده اند. مورد دیگر اینکه در بسیاری از اشکال کم شنوایی ژنتیکی و افت دهلیزی ژنتیکی سلول‌های غیرحسی متاثر می شوند که چالش بزرگی برای انتقال موثر محصولات ژنی به انواع مختلف سلولی و پنجره درمانی خاص بیماری برای انتقال ژن (یعنی قبل از تخریب سلولی) است (۳۰).

تحقیقات ژنتیکی در بیماری های دهلیزی هنوز در مراحل اولیه است. انجام مدل های سلولی و حیوانی اختلالات دهلیزی برای اعتبارسنجی عملکردی ژن های کاندید حاصل در مطالعات انسانی مورد نیاز است (۳۴، ۳۳). درمان جایگزینی ژن می تواند با موفقیت سلول های مویی شنوایی و دهلیزی را ترمیم کند و عملکرد اندام را در مدل‌های ژنتیکی موش حفظ کند(۳۳، ۱).

مداخلات هدفمند در موش که از لحاظ عملکردی دارای گوش نابالغ است، می تواند موجب طیف وسیعی از بهبودیها در حساسیت شنوایی و تعادل شود. گوش داخلی موش در روز اول تا پنجم بعد از تولد، سه ماهه دوم جنینی گوش داخلی انسان را مدل سازی می کند که نشان می دهد در این دوره زمانی ژن درمانی و دارودرمانی در جنین انسان می تواند برای درمان دائمی گوش داخلی موثرتر باشد. در مورد جهش های ژنتیکی با تاخیر در سلول های حسی نیز مداخله زودهنگام نوزادی قبل از آسیب های جبران ناپذیر یا قبل از افت سلول های مویی، سلول های حمایتی، یا نرون های گانگلیون مارپیچی روش های درمانی قبل از تولد و روش(Antisense Oligonucleotide; ASO) امیدوار کننده می باشد. شناسایی جهش های ژن غالب، مغلوب، مرتبط با X و میتوکندری که باعث کم شنوایی می شوند، اطلاعات ژنتیکی مورد نیاز برای تسریع پیشرفت ژن درمانی و دارو درمانی جهت بازگرداندن عملکرد حسی گوش داخلی را به حوزه ی نروساینس شنوایی القاء می کند. ایجاد سیستم های مدل بیماری های گوش داخلی انسان در مهره داران رده بالاتر برای ارزیابی استراتژی های درمانی جدید مثل تزریق ASO به مایع آمنیوتیک قبل از شروع کم شنوایی و عدم تعادل ضروری است (۳۵).

در مجموع کاربرد درمان های مولکولی و ژنی برای ترمیم و بازگشت شنوایی و اختلال دهلیزی قابل ملاحظه است. کشف درمان های جدید احتمالی برای ایجاد سلول های مویی جدید، پیشرفت های مهمی در علم محسوب می شوند که مطالعات بعدی به سمت درمان بیولوژیک بیماری های گوش داخلی را تسهیل خواهد کرد. تفاوت ها در نتایج مطالعات مختلف می تواند به علت استفاده از ناقل های متفاوت، روشهای متفاوت تولید ناقل و تیتراسیون آن ها و روش تزریق و نوع سنجش آن باشد. بدون شک مطالعات با محدودیت های زیادی در معرفی ژن های جدید بیماری زا مواجه می شوند. یک محدودیت، معرفی بیماری های ژنتیکی از طریق فنوتیپ می باشد که گاهی عملکرد ژن معیوب توسط سایر ژن ها پوشش داده می شود و فنوتیپ واضحی مشاهده نمی شود، و محدودیت دیگر وجود مشکلات در تفسیر تغییرات توالی DNA است که می تواند منجر به تایید یک ارتباط نادرست و یا عدم تایید یک ارتباط درست شود. لذا تأیید تغییر توالی DNA توسط تکنیک‌های مولکولی و تکرار ارتباط در حداقل یک جمعیت دیگر برای تأیید هر یافته اولیه ضروری است. امروزه، مطالعات گسترده ژنوم، پیشرفت های تکنولوژیکی چشمگیری در توالی یابی و تجزیه و تحلیل توالی به دست آورده اند. مشکل واقعی ارتباط گسترده ژنوم عمدتاً هزینه ها و روش های در حال تکامل تجزیه و تحلیل آماری است.

سپاسگزاری

از اساتید محترم جناب آقای دکتر لطفی و جناب آقای دکتر شعبانی بابت راهنمایی های ارزشمندشان کمال تشکر را دارم.

نقش نویسندگان

اعظم نوائی لواسانی (نویسنده مسئول): گردآوری مقالات و نگارش مقاله.

یونس لطفی (نویسنده اول): استاد راهنما، تایید نهایی مقاله.

مسلم شعبانی: استاد راهنما، تایید نهایی مقاله.

منابع مالی

این مطالعه از هیچ سازمانی تامین مالی نشده است.

تعارض منافع

نویسندگان دارای تعارض منافع نمی باشند.

منابع

1. Sayyid ZN, Kim GS, Cheng AG. Molecular therapy for genetic and degenerative vestibular disorders. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2018; 26(5): 307-311.
2. Chang W, Cole L, Cantos R, Wu DK. Molecular genetics of vestibular organ development. In The vestibular system New York, NY: Springer New York 2004; 8: 11-56.
3. Elliott KL, Pavlínková G, Chizhikov VV, Yamoah EN, Fritzsch B. Development in the mammalian auditory system depends on transcription factors. Int J Mol Sci 2021; 22 (8): 4189.
4. Tekin M, Hişmi BÖ, Fitoz S, Özdağ H, et al. Homozygous mutations in fibroblast growth factor 3 are associated with a new form of syndromic deafness characterized by inner ear agenesis, microtia, and microdontia. Am J Hum Genet 2007; 80(2): 338-344.
5. Ocak E, Duman D, Tekin M. Genetic causes of inner ear anomalies: A review from the Turkish study group for inner ear anomalies. Balkan Med J 2019; 36(4):206-211.
6. Yazdani N, Khorsandi Ashtiani MT, Zarandy MM, Mohammadi SJ, et al. Association between MIF gene variation and M eniere's disease. Int J Immunogenet 2013; 40 (6):488-491.
7. Eppsteiner RW, Smith RJ. Genetic disorders of the vestibular system. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 19(5): 397402.
8. Chiarella G, Petrolo C, Cassandro E. The genetics of Meniere's disease. Appl Clin Genet 2015; 8: 9-17.
9. Gallego-Martinez A, Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. Genetic contribution to vestibular diseases. J neurol 2018; 265(Suppl 1): 29-34.
10. Doi K, Sato T, Kuramasu T, Hibino H, et al. Meniere's disease is associated with single nucleotide polymorphisms in the human potassium channel genes, KCNE1 and KCNE3. ORL 2005; 67(5): 289-293.
11. Campbell CA, Della Santina CC, Meyer NC, Smith NB, et al. Polymorphisms in KCNE1 or KCNE3 are not associated with Meniere disease in the Caucasian population. American journal of medical genetics Part A 2010; 152(1): 67-74.
12. Candreia C, Schmuziger N, Gürtler N. Molecular analysis of aquaporin genes 1 to 4 in patients with Meniere's disease. Cell Physiol Biochem 2010; 26(4-5): 787-792.
13. Mhatre AN, Jero J, Chiappini I, Bolasco G, et al. Aquaporin-2 expression in the mammalian cochlea and investigation of its role in Meniere's disease. Hearing research 2002; 170(1-2): 59-69.
14. Maekawa C, Kitahara T, Kizawa K, Okazaki S, et al. Expression and translocation of aquaporin-2 in the endolymphatic sac in patients with Ménière's disease. Journal of neuroendocrinology 2010; 22(11): 1157-1164.
15. Furuta T, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. International journal of immunogenetics 2011; 38(3): 249-254.
16. Oh EH, Shin JH, Cho JW, Choi SY, et al. TRPM7 as a candidate gene for vestibular migraine. Front Neurol 2020; 11: 595042.

17. Ryazanova LV, Rondon LJ, Zierler S, Hu Z, et al. TRPM7 is essential for Mg2+ homeostasis in mammals. Nat Commun 2010; 1(1): 109.

18. Benemei S, Dussor G. TRP channels and migraine: recent developments and new therapeutic opportunities. Pharmaceuticals 2019; 12(2): 54.

19. Xu Y, Zhang Y, Lopez IA, Hilbers J, et al. Identification of a genetic variant underlying familial cases of recurrent benign paroxysmal positional vertigo. PLoS One 2021; 16(5): e0251386.

20. Deng M, Liu C, Jiang W, Wang F, et al. A novel genetic variant associated with benign paroxysmal positional vertigo within the LOXL1. Mol Genet Genomic Med 2020; 8(10): e1469.

21. Sheikhzadeh M, Lotfi Y, Mousavi A, Heidari B. The effect of serum vitamin D normalization in preventing recurrences of benign paroxysmal positional vertigo: A case-control study. Caspian J Intern Med 2016; 7(3): 173-177.

22. Sheikhzadeh M, Monadi M, Lotfi YO, Moosavi AB, et al. Studying the effect of vitamin d on the intensity of torsional nystagmus in Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) in Rohani hospital of Babol. Tehran Univ Med J 2021; 78(11):748-754. [Persian]

23. Lotfi YO, Talebi H, Mehrkian, S, Malayeri S. Hereditary diseases in hearing system. Uswr 2011. Chapter 6; 79-135.

24. Kim MA, Kim SH, Ryu N, Ma JH, et al. Gene therapy for hereditary hearing loss by SLC26A4 mutations in mice reveals distinct functional roles of pendrin in normal hearing. Theranostics 2019; 9(24):7184-7199.

25. Roesch S, Rasp G, Sarikas A, Dossena S. Genetic determinants of non-syndromic enlarged vestibular aqueduct: a review. Audiol Res 2021; 11(3):423-442.

26. Forli F, Lazzerini F, Auletta G, Bruschini L, Berrettini S. Enlarged vestibular aqueduct and Mondini Malformation: audiological, clinical, radiologic and genetic features. Eur Arch Otorhinolaryngol 2021; 278(1):2305-2312.

27. Wen Z, Zhu H, Li Z, Zhang S, et al. A knock-in mouse model of Pendred syndrome with Slc26a4 L236P mutation. Biochem Biophys Res Commun 2019; 515(2): 359-365.

28. Hildebrand MS, Tack D, DeLuca A, Hur IA, et al. Mutation in the COCH gene is associated with superior semicircular canal dehiscence. Am J Med Genet A 2009; 149(2): 280-285.

29. Nist-Lund CA, Pan B, Patterson A, Asai Y, et al. Improved TMC1 gene therapy restores hearing and balance in mice with genetic inner ear disorders. Nat Commun 2019; 10(1): 734.

30. Wu X, Zhang L, Li Y, Zhang W, et al. Gene therapy via canalostomy approach preserves auditory and vestibular functions in a mouse model of Jervell and Lange-Nielsen syndrome type 2. Nat Commun 2021; 12(1): 697.

31. Lahlou G, Calvet C, Giorgi M, Lecomte MJ, Safieddine S. Towards the clinical application of gene therapy for genetic inner ear diseases. J Clin Med 2023; 12(3): 1046.

32. Sayyid ZN, Wang T, Chen L, Jones SM, Cheng AG. Atoh1 directs regeneration and functional recovery of the mature mouse vestibular system. Cell Rep 2019; 28(2): 312-324.

33. Lopez-Escamez JA, Cheng AG, Grill E, Liu TC. Epidemiology and Genetics of Vestibular Disorders. Front Neurol 2021; 12: 743379.

34. Hu CJ, Lu YC, Yang TH, Chan YH, et al. Toward the pathogenicity of the SLC26A4 p. C565Y variant using a genetically driven mouse model. Int J Mol Sci 2021; 22(6): 2789.

35. Hastings ML, Brigande JV. Fetal gene therapy and pharmacotherapy to treat congenital hearing loss and vestibular dysfunction. Hear Res 2020;394: 107931.