

גנטיקה וחירשות בישראל 2014

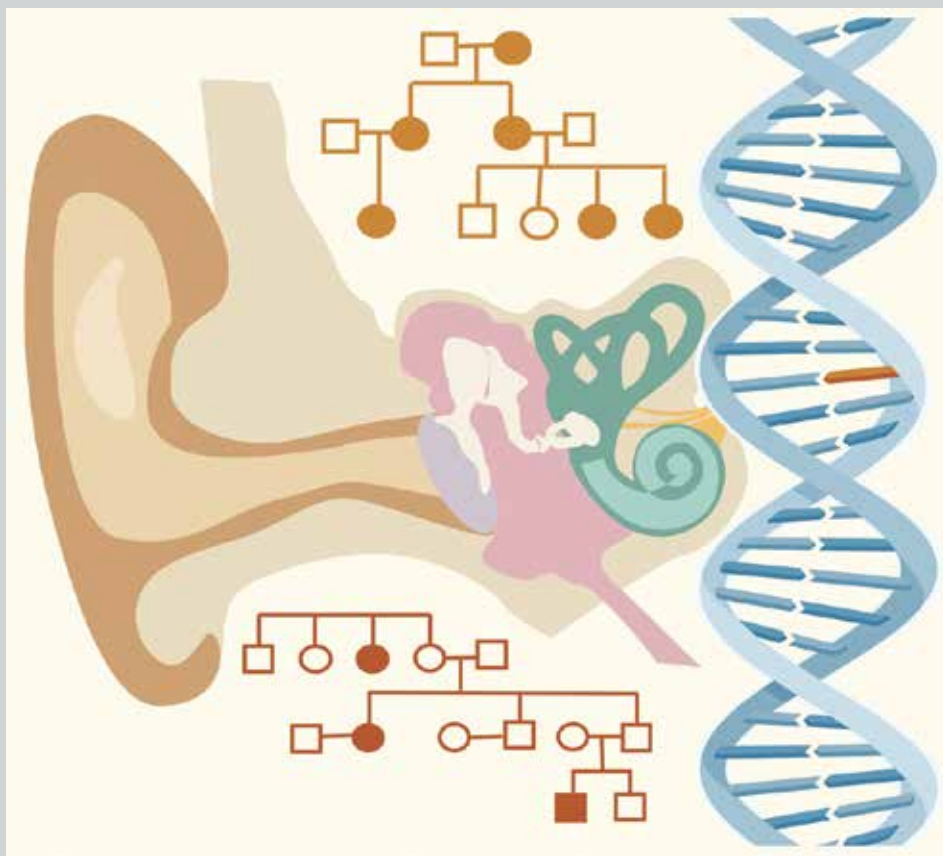
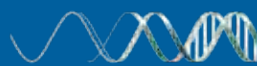


מדריך ללקויי שמיעה
ולמשפחותיהם



תורגם, עובד והותאם לאוכלוסיית ישראל על ידי
ד"ר צפורה בראונשטיין ופרופ' קרן אברהם
אוניברסיטת תל אביב

2014



איור: עמאל דרוך



תורגם, עובד והותאם על ידי

ד"ר צפורה בראונשטיין ופרופ' קרן אברהם

המחלקה לגנטיקה מולקולרית של האדם ולביוכימיה

הפקולטה לרפואה על שם סאקלר

אוניברסיטת תל אביב

2014

התרגום מתבסס על

המדריך ללקויי שמיעה

של המרכז לגנטיקה של החירשות, בית הספר לרפואה הרווארד, שנערך על ידי

Rehm, H.D., Corey, D.P., Williamson, R. and Korf, B.R.

תמונת השער נלקחה מ-National Geographic, ישראל, אוקטובר 1999, (17), עמ' 62-63

בתמונה: חי והילה כהן

גנטיקה וחירות בישראל 2014

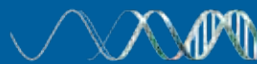
מדריך ללקויי שמיעה ולמשפחותיהם

השמיעה הינה תהליך מורכב ולכן אין זה מפתיע שהגורמים לליקויי שמיעה אף הם מורכבים. ליקוי שמיעה יכול להגרם כתוצאה מנזק לאוזן או למערכת השמיעה, לדוגמה, תינוקות עלולים להיוולד עם ליקוי שמיעה כתוצאה מזיהום ויראלי שהועבר דרך האם. במקרים אחרים הגורם לליקוי הוא תורשתי (גנטי), ולפעמים ליקוי השמיעה נוצר על ידי קומבינציה של מרכיבים גנטיים וסביבתיים. למשל, אנשים עם שינוי גנטי מסוים יפתחו ליקוי שמיעה כתוצאה מלקיחת סוגים מסוימים של אנטיביוטיקה.

להבנת הגורמים הגנטיים של החירות יתרונות רבים. ידע על הנושא לא רק מאפשר לרופאים לתת למשפחות נתונים אודות הסיכון להולדת ילדים לקויי שמיעה, אלא עשוי גם להשפיע על ההתמודדות עם החירות. לדוגמה, תפקוד לקוי של גנים מסוימים גורם לליקוי שמיעה שמחמיר עם הזמן ופגם בגנים אחרים גורם לליקוי שמיעה יציב, ללא החמרה. אם גורמי החירות ידועים, ניתן לצפות יציבות או התדרדרות בשמיעה. לפעמים החירות היא רק אחת מיני בעיות רפואיות רבות של תסמונת (סינדרום). אצל אנשים מסוימים מופיעים יחד עם ליקוי השמיעה גם ליקויים באברי גוף אחרים כמו לב, כליות, עיניים או ליקויים אחרים. ידיעת הגורם הגנטי מאפשרת לרופא לקבוע אם החירות מופיעה כליקוי יחיד (חירות לא-תסמונתית), או שצפויים ליקויים נוספים (חירות תסמונתית).

כאשר ליקוי השמיעה הנו משפחתי, הגיוני להניח גורם תורשתי. אך גם כאשר נולד ילד חירש אחד להורים שומעים, במקרים רבים ליקוי השמיעה הינו תורשתי ויכול להישנות גם בהריונות נוספים. לכן בדיקות גנטיות חשובות גם כאשר מדובר בליקוי שמיעה יחיד במשפחה.

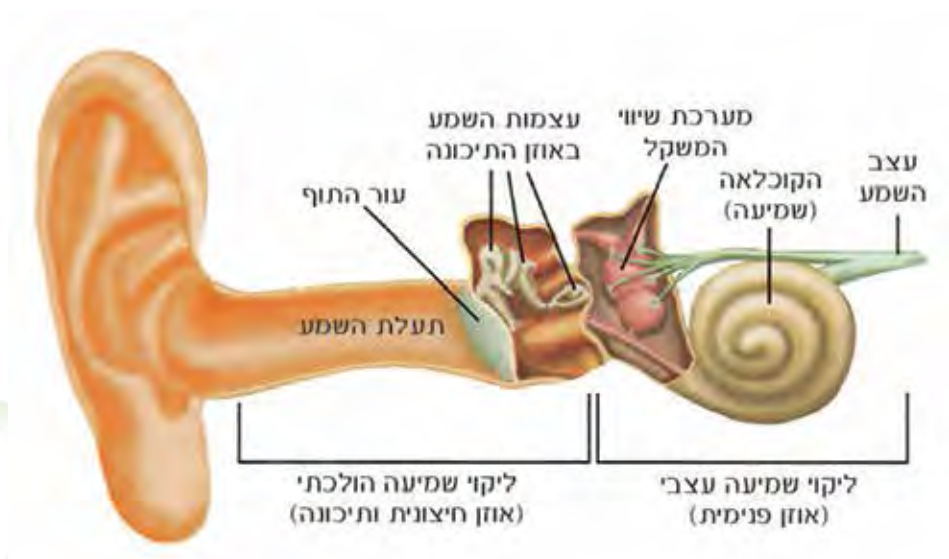
הגנטיקה של החירות מורכבת. מטרת חוברת זו היא להסביר את תפקיד התורשה בליקויי שמיעה, כיצד נעשות בדיקות גנטיות, מה המשמעות של תוצאות הבדיקות, ומה אפשרי מבחינת הטיפול והייעוץ הגנטי. אם המידע המובא בחוברת זו אינו מובן, אנא פנו לרופא המטפל, לאודיולוג או ליועץ הגנטי לקבלת הבהרות.



כיצד מאבחן ליקוי השמיעה?

חשוב לאבחן את ליקוי השמיעה מוקדם ככל האפשר כדי שהילד יוכל לפתח תקשורת, שפה וכישורי למידה נורמלים. מסיבה זו, במדינות רבות בעולם, כולל בישראל, נערכת בדיקת שמיעה פשוטה לכל הילודים, הבודקת תגובה לקול. ללא בדיקה כזו, ליקויי שמיעה עלולים לא להתגלות עד גיל בו יופיעו ליקויי דיבור ולמידה. ליקויים בהתפתחות שפה ותקשורת יכולים להמנע אם החירשות מתגלה בגיל צעיר ככל האפשר. במקרים של חוסר תגובה או תגובות לא ברורות בבדיקת השמיעה הפשוטה, יופנה התינוק ל**אודיולוג** להמשך בירור. אם יימצא שאכן מדובר בליקוי שמיעה, האודיולוג יקבע את סוג הליקוי ואת חומרתו. חומרת הליקוי נמדדת על ידי עוצמת הקול החלשה ביותר אותה יכול הילד לשמוע. עוצמה זו היא **סף השמיעה** של הילד. סוג ליקוי השמיעה נקבע לפי מיקום הליקוי במערכת השמיעה. הקול נקלט על ידי האוזן החיצונית ומועבר דרך תעלת השמע לאוזן התיכונה. ליקוי באוזן החיצונית או באוזן התיכונה גורם לליקוי שמיעה הולכת (קונדוקטיבי). אחרי מעבר באוזן התיכונה הקול עובר לחלק של האוזן הפנימית שנקרא שבלול (קוכלאה) שם הוא עובר שינוי לאות עצבי שיכול להשלח למוח. ליקויים באוזן הפנימית גורמים לליקוי שמיעה עצבי (סנסורי-נאורלי).

איור 1: האנטומיה של האוזן



הצעד הבא הוא הבנת הגורם לליקוי השמיעה. סוגים מסוימים של ליקויי שמיעה נגרמים כתוצאה מנזקים סביבתיים למערכת השמיעה, כמו חשיפה לרעש חזק, חבלה בראש, תרופות מסוימות או זיהומים. לעיתים, מידע אודות גורמים אלה עשוי לעזור בטיפול בליקוי השמיעה או למנוע את החמרתו.

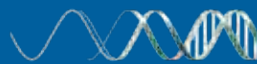
אם שוללים גורם סביבתי, האפשרות האחרת היא שליקוי השמיעה הוא תורשתי (גנטי). משמעות הדבר שהליקוי מועבר במשפחה. מסיבה זו יש חשיבות רבה לקבלת היסטוריה משפחתית מדויקת. קיימות שתי צורות גנטיות של חירשות: **חירשות תסמונתית (סינדרומית)** כאשר החירשות היא

חלק מתסמונת (סינדרום) ומופיעות בעיות רפואיות נוספות לחירות. הצורה האחרת היא **חירות לא-תסמונתית (לא סינדרומית)** בה החירות הינה הליקוי הרפואי היחיד. בטבלה 1 מובאת רשימה של תסמונות שכיחות הכוללות חירות. אבחון התסמונות חשוב במיוחד כדי לדעת לצפות בעיות רפואיות נוספות לחירות. אבחנה מבודלת בין חירות תסמונתית ללא-תסמונתית לא תמיד פשוטה כי בעיות מסוימות אינן בולטות ודרושות בדיקות מיוחדות כדי לגלות אותן. לדוגמה, בדיקת **א.ק.ג.** דרושה כדי לאבחן את תסמונת ג'רוול לנג'נילסן, ובדיקת עיניים מיוחדת דרושה על מנת לאבחן את **תסמונת אשר (Usher) בשלב התחלתי**. מסיבה זו רופא המשפחה צריך להיעזר ברופאים מומחים כמו **קרדיולוג, אופטלמולוג או יועץ גנטי**.

למרות שהיסטוריה משפחתית עוזרת לאבחון גורם גנטי, **היעדר היסטוריה משפחתית של חירות אינו שולל גורם גנטי**. למעשה, חירות גנטית יכולה להופיע בפעם הראשונה אצל ילד להורים שומעים ואין אף מקרה חירות נוסף במשפחה המצומצמת או המורחבת. לכן חשוב לצרף מידע מבדיקות פיזיות, מבחנים קליניים, היסטוריה רפואית ובדיקות גנטיות על מנת לגלות את גורם החירות. ידיעת הגורם יכולה לעזור בטיפול ובהתייחסות לחירות, וגם לספק מידע על אופן הורשת התכונה לדורות הבאים, ועל סיכון ההישנות בצאצאים נוספים ובבני משפחה אחרים.

טבלה 1. מספר תסמונות שכיחות הכוללות חירות

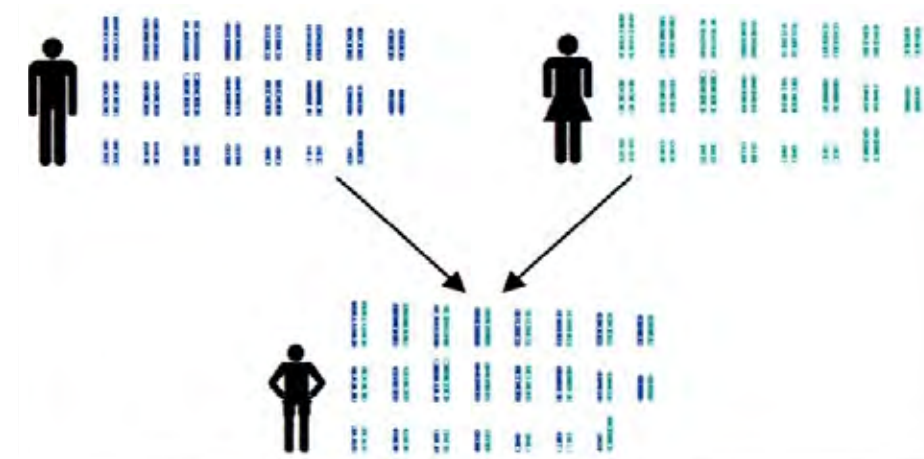
התסמונת	אפיונים עיקריים בנוסף לחירות
Alport syndrome	בעיות כליה
Branchio-oto-renal syndrome (BOR)	ציסטות צואריות, בעיות כליה
Jervell and Lange-Nielsen syndrome	הפרעות בקצב הלב, מוות פתאומי, פירכוסים
Neurofibromatosis type 2	גידולים בעצב השמע
Pendred syndrome	הגדלה של בלוטת התריס
Stickler syndrome	מבנה גוף אופייני, בעיות עיניים, שגרונן, חיך שסוע
Usher syndrome	רטיניטיס פיגמנטוזה (ליקוי ראייה מתקדם)
Waardenburg syndrome	לבקנות חלקית, תוי פנים אופייניים



אופן הורשת החירשות

ההערכה היא שכמחצית ממקרי החירשות בגיל הילדות הם תורשתיים. משמעות הדבר שחל שינוי מסוים (מוטציה) בגן המעורב בתהליך השמיעה. כל הגנים בגופנו עשויים מחומר הנקרא **ד.נ.א.** (DNA). ד.נ.א. הוא חומר כימי המורכב מארבעה אבני יסוד (בסיסים): אדנין (A), ציטוזין (C), גואנין (G) וטימידין (T). בסיסים אלה יוצרים שרשרות של ד.נ.א. אשר נבדלות זו מזו בהרכב ובסדר הבסיסים. **הגנים** עשויים מרצפים כאלה של ד.נ.א. ומכילים את ההוראות לתפקודים השונים של הגוף החי. כיום, מוכרים כ-20,000 גנים באדם. הגנים מסודרים במבנים הנקראים **כרומוזומים**. לאדם יש 23 זוגות כרומוזומים, כולל זוג אחד של כרומוזומי מין. כל זוג כרומוזומים כולל כרומוזום אחד מורש מהאם וכרומוזום שני מורש מהאב. בכרומוזומי המין נמצאים גנים הקובעים את המין אבל בנוסף להם הם נושאים מאות גנים אחרים הקשורים במגוון של מחלות ובהן גם ליקויי שמיעה. לבנות יש שני כרומוזומי X ולבנים יש כרומוזום X אחד וכרומוזום Y אחד. איור 2 מדגים כיצד הכרומוזומים מועברים מאם ואב לילדם.

איור 2. הורשת כרומוזומים



מכיוון שלכל אדם יש שני עותקים של כל כרומוזום, משמעות הדבר שיש שני עותקים לכל **גן**. למרות שהרצף הבסיסי של גן מסוים דומה פחות או יותר אצל כולם, יכולים להיות שינויים מסויימים בגן שאינם גורמים לליקוי אלא אחראים לתכונות השונות אצל אנשים שונים. שינויים אחרים יכולים לפגוע בתפקוד הגן. שינוי הפוגע בתפקוד הגן נקרא **מוטציה**. להלן מובאת דוגמה לשינוי בבסיס יחיד בגן הגורם לליקוי שמיעה: החלפת הבסיס G בבסיס T בגן מסוים מספיקה כדי לשנות את ההוראה אותה צריך רצף זה להעביר בשביל להבטיח שמיעה נורמלית.

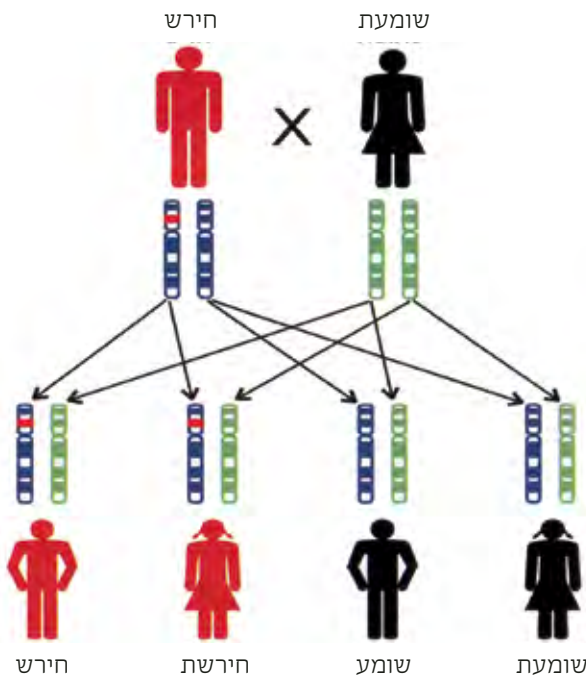
...AGATGAGCA... רצף נורמלי = תפקוד תקין של הגן

...AGATTAGCA... מוטציה (שינוי) ברצף = חוסר תפקוד של הגן

באופן כללי המחלות יכולות להיות מועברות בתורשה **דומיננטית, רצסיבית** או **בתאחיזה למין**.

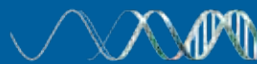
מוטציה דומיננטית היא מוטציה בעותק אחד של הגן שמספיקה על מנת שייגרם ליקוי גם כאשר העותק השני הוא תקין. לדוגמה, אם הורה חירש מוריש גן עם מוטציה דומיננטית, גם הילד יהיה חירש, למרות שהעותק של הגן אותו הוא מקבל מההורה השני הוא נורמלי. במילים אחרות, העותק מההורה בו נמצאת המוטציה, "חזק" יותר מהעותק התקין מההורה השני ולכן לילד יהיה הליקוי למרות שיש לו גם עותק אחד תקין של הגן.

איור 3. הורשת מוטציה דומיננטית



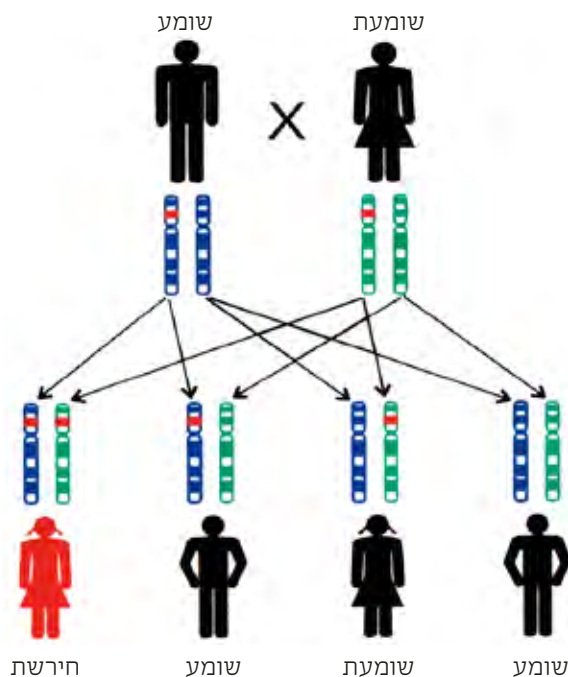
מכל זוג כרומוזומים, ילד מקבל כרומוזום אחד מאמו (ירוק) וכרומוזום אחד מאביו (כחול). בדוגמה זו פס אדום מייצג מוטציה דומיננטית בעותק אחד של הגן הנמצא בכרומוזום של האב. בגלל שלאם יש שני עותקים תקינים של הגן, כל ילדיה יקבלו ממנה עותק תקין. לעומת זאת, לכל ילד יש סיכוי של 50% לקבל את העותק הפגום מהאב. כפי שנראה באיור, 50% מהילדים מקבלים מהאב את הכרומוזום עם המוטציה הדומיננטית. יש לזכור שבמקרים של מוטציה דומיננטית מספיק עותק אחד פגום על מנת שהליקוי יבוא לידי ביטוי. כלומר, לכל ילד יש סיכוי של 50% שיהיה לו הליקוי.

מוכרים כיום 27 גנים לחירשות דומיננטית לא תסמונתית. עם זאת, אין מבצעים באופן שגרתי בדיקות לזיהוי מוטציות בגנים אלה. הבדיקות נעשות על בסיס מחקרי בלבד, רק אם קיימים אפיונים ספציפים היחודיים לגן מסוים.



מוטציה רצסיבית מתארת מצב שבו מוטציה בעותק אחד של הגן אינה מספיקה כדי לגרום לליקוי אם העותק השני תקין. לכן, על מנת שהליקוי יבוא לידי ביטוי, ילד צריך לרשת גם מאביו וגם מאמו עותקים מוטנטים (עם המוטציה) של הגן. להורים הנושאים רק עותק אחד מוטנטי ושני תקין, לא יהיה ליקוי. אדם הנושא עותק אחד תקין של הגן ועותק שני עם מוטציה רצסיבית, נקרא **נשא**. אדם זה אינו חירש, אך הוא יכול להעביר את המוטציה לילדיו.

איור 4. הורשה של מוטציה רצסיבית

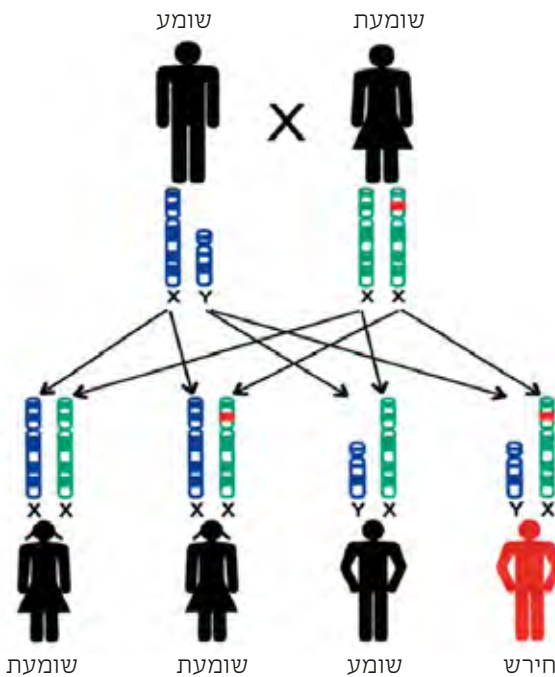


מכל זוג כרומוזומים, ילד מקבל כרומוזום אחד מאמו (ירוק) וכרומוזום אחד מאביו (כחול). בדוגמא זו פס אדום מייצג מוטציה רצסיבית בעותק אחד של הגן הנמצא אצל האב, ופס אדום נוסף מייצג מוטציה רצסיבית גם בעותק של הגן הנמצא אצל האם. לכל ילד יש סיכוי של 50% לקבל את העותק המוטנטי מכל אחד מהוריו. יש לזכור שכאשר מדובר במוטציה רצסיבית, שני העותקים של הגן צריכים להיות מוטנטים על מנת שהליקוי יבוא לידי ביטוי. לכן, לפי חוקי ההסתברות, הסיכוי שילד יקבל את שני העותקים המוטנטים של הגן, גם מאביו וגם מאמו, הוא 25%. אי לכך, לכל ילד להורים נושאים, יש סיכון של 1 מתוך 4, או 25%, לרשת שני עותקים של המוטציה וללקות בחירשות.

מוכרים כיום 42 גנים לחירשות רצסיבית לא תסמונתית. באופן שגרתי נבדק רק אחד. גנים נוספים נבדקים על פי אינדיקציה מתאימה או על בסיס מחקרי.

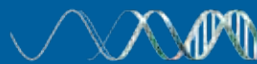
צורה נוספת של הורשה היא **הורשה בתאחיזה למין**, והיא מתרחשת כאשר הגן לחירות נמצא על כרומוזום X. מכיון שלנשים יש שני כרומוזומי X ולגברים יש כרומוזום X אחד (וכרומוזום Y אחד), לבן זכר דרוש רק עותק אחד של מוטציה בגן רצסיבי, הנמצא על כרומוזום X, על מנת שהליקוי יתבטא. זה נובע מכך שאין לו כרומוזום X נוסף שיספק את הגן התקין.

איור 5. הורשה בתאחיזה למין



ילד מקבל כרומוזום מין אחד מאמו (ירוק) וכרומוזום מין אחד מאביו (כחול). מכיון שלאשה יש שני כרומוזומי X, היא תוריש כרומוזום X אחד לכל אחד מילדיה. לעומת זאת לגבר יש כרומוזום X אחד וכרומוזום Y אחד. לכן, כל ילד יכול לקבל מאביו או כרומוזום X ואז תולד בת, או כרומוזום Y ואז יולד בן. בדוגמה זו, פס אדום מייצג מוטציה באחד מכרומוזומי ה-X של האם. כפי שנראה באיור, גם אם הבנות יורשות עותק מוטנטי של הגן מאמם, לא יהיה להן הליקוי כי יש להן עותק אחד תקין, אותו ירשו מאביהן. לעומת זאת, הבנים מקבלים כרומוזום Y מאביהם כך שאין להם עותק תקין של הגן בכרומוזום X לחסום את השפעת המוטציה. לכן, מכיון שלבנים יש סיכוי של 50% לקבל את כרומוזום ה-X עם הגן המוטנטי מאמותיהם, יש להם סיכון של 50% לרשת את המוטציה וללקות בחירות.

ידועים 3 גנים לחירות לא תסמונית הנמצאת בתאחיזה למין ובארץ נמצאו מוטציות רק בגן אחד מהם, שנבדק רק על בסיס מחקרי כאשר יש אינדיקציה מתאימה (עץ משפחה, תסמינים).



יש מקרים בהם המוטציה הגנטית מופיעה לראשונה אצל אדם שהוריו אינם נושאים את המוטציה. סוג זה של מוטציה נקרא **מוטציה ספונטנית** והיא נגרמת בדרך כלל כתוצאה משינוי בד.נ.א. בגן מסוים בתאי הזרע או הביצית של אחד ההורים. זו דרך אחת המסבירה כיצד תכונה גנטית מסוימת מופיעה פתאום במשפחה למרות שאף פעם לא היתה ידועה לפני כן. במקרה כזה, מן הנמנע היה לצפות את הליקוי אך הסיכוי להשנות הליקוי ניתן לחישוב.

אופן הורשה נוסף הידוע בחירשות נקרא **הורשה מיטוכונדרית**. מיטוכונדריון הוא מבנה קטן בתא הקשור באספקת אנרגיה לתא. למיטוכונדריות יש מערכות גנים נפרדות. מוטציה בגן מיטוכונדרי מועברת רק מביצית האם, ולא מזרע האב. דהיינו, רק נשים מעבירות תכונות מיטוכונדריות לילדיהן.

ידועים כיום שני גנים מיטוכונדריאליים. לא נמצאו מוטציות מיטוכונדריאליות באוכלוסית המחקר היהודית בישראל ובאוכלוסיה הערבית נמצאה מוטציה אחת, 1555A-G, 12S rRNA, הגורמת לחירשות רק אם נושא המוטציה נחשף לאנטיביוטיקה מסוג אמינוגליקוזידים.

ההערכה היא כי מעל 130 גנים מעורבים בתהליך השמיעה, ושינוי בכל אחד מהם עלול לפגוע בשמיעה. בנוסף ידועים סוגי חירשות אחרים בהם כנראה מעורבות מוטציות בכמה גנים יחד. כמו כן יש מוטציות שאינן גורמות באופן ישיר לליקוי שמיעה, אלא מגבירות את הסיכוי של אותו אדם ללקות בשמיעתו עקב גורמים סביבתיים מסויימים כמו חשיפה לרעש, או תרופות אנטיביוטיות מסוימות. להמשך המחקר על החירשות יש חשיבות מכרעת על מנת להבין את כל המצבים של החירשות ואת הקשרים המסובכים לפעמים, שבין הגנטיקה והחירשות.

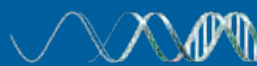


כיצד מגלים מוטציות גנטיות ואיך משתמשים במידע הנלמד מביקורת אלה?

בבדיקה גנטית משוים רצף של גן מסוים שבודד מהנבדק עם הרצף הידוע התקין של אותו גן. ההשוואה מאפשרת גילוי שינויים בגן שאולי אחראים לחוסר תפקודו. חשוב לזכור שבדיקה גנטית מתאפשרת רק אם הגן המוטנטי ידוע. למרות שגנים לחרשות מתגלים בקצב מדהים, יש צורות רבות של חרשות שהגנים האחראים להן עדיין לא ידועים. באוכלוסייה בישראל נמצאו עד עתה 28 גנים הקשורים בחרשות והם מובאים בטבלה 2.

טבלה 2. גנים המעורבת בחירשות בישראל

הגן	אופן ההורשה	תסמונת (סינדרום)	אוכלוסייה ומוצא
קונקסין 26 (GJB2)	בד"כ רצסיבי	לא תסמונתי	יהודית – כל העדות ערבית
קונקסין 30 (GJB6)	רצסיבי	לא תסמונתי	יהודית – אשכנזים
TMC1	רצסיבי	לא תסמונתי	יהודית – מרוקו
קדהרין 23 (CDH23)	רצסיבי	לא תסמונתי	יהודית – אלג'יר ערבית
LOXHD1	רצסיבי	לא תסמונתי	יהודית – אשכנזים
נספרין 4 (NESP4)	רצסיבי	לא תסמונתי	יהודית – עירק
מיוזין 3A (MYO3A)	רצסיבי	לא תסמונתי	יהודית – עירק
מיוזין 6 (MYO6)	רצסיבי	לא תסמונתי	ערבית
מיוזין 7A (MYO7A) (USH1B)	רצסיבי	לא תסמונתי או תסמונת אשר (Usher Syndrome)	יהודית – אשכנזים, טורקיה, אוזבקיסטן ערבית
מיוזין 15A (MYO15A)	רצסיבי	לא תסמונתי	יהודית – אשכנזים, אירן ערבית
פנדרין (SLC26A4)	רצסיבי	לא תסמונתי או תסמונת פנדרד (Pendred syndrome)	יהודית – אירן ערבית
TMPRSS3	רצסיבי	לא תסמונתי	ערבית



הגן	אופן ההורשה	תסמונת (סינדרום)	אוכלוסיה ומוצא
אוטואנקורין (OTOA)	רצסיבי	לא תסמונתי	ערבית
<i>TRIOBP</i>	רצסיבי	לא תסמונתי	ערבית
<i>OTOF</i>	רצסיבי	לא תסמונתי, נאורופתיה אודיטורית	יהודית – סוריה ערבית
<i>PJKV</i>	רצסיבי	לא תסמונתי	ערבית
<i>TMHS</i>	רצסיבי	לא תסמונתי	ערבית
<i>PTPRQ</i>	רצסיבי	לא תסמונתי	ערבית
<i>GPSM2</i>	רצסיבי	לא תסמונתי	ערבית
פרוטוקדהרין 15 (<i>PCDH15</i>)	רצסיבי	תסמונת אשר סוג I (Usher Syndrome)	יהודית – אשכנזים
הרמונין (Harmonin) (<i>USH1C</i>)	רצסיבי	תסמונת אשר סוג I (Usher Syndrome)	יהודית – אשכנזים
<i>USH2A</i>	רצסיבי	תסמונת אשר סוג II (Usher Syndrome)	יהודית – אשכנזים, עירק
<i>POU4F3</i>	דומיננטי	לא תסמונתי	יהודית – לוב
<i>TJP2</i>	דומיננטי	לא תסמונתי	יהודית – טוניס
<i>TECTA</i>	דומיננטי	לא תסמונתי	יהודית – טורקיה ערבית
<i>WFS1</i>	דומיננטי	לא תסמונתי	יהודית – אשכנזים
<i>12S rRNA</i>	מיטוכונדרי	לא תסמונתי	ערבית
<i>POU3F4</i>	בתאחיזה למין	לא תסמונתי	יהודית – אשכנזים, בולגריה

מוטציות בגנים קונקסין 26 וקונקסין 30 הממוקמים על כרומוזום 13 הן השכיחות ביותר. באוכלוסייה היהודית בישראל הן אחראיות לכ-1/3 ממקרי החירשות הרצסיבית האלתסמונתית, ובעולם דווח על עד 50% מהחירשות הרצסיבית שנגרמת כתוצאה מליקוי בגן זה. מסיבה זו, הבדיקה הגנטית השכיחה ביותר היא בדיקת הגנים לקונקסין 26 ולקונקסין 30. הבדיקה אינה מסובכת, היא מוצעת כבדיקת סקר אופציונלית בהריון וניתן לבצענה לכל ילד הנולד חירש, או שמפתח ליקוי שמיעה בשנות חייו הראשונות.

בגן תתכנה מוטציות שונות בהתאם למיקום ברצף בו ארע השינוי. מוטציות מסוימות בקונקסין 26 שכיחות יותר באוכלוסיות מסוימות. המוטציה השכיחה ביותר נקראת c.35delG. מעריכים ש-2-3% מהאוכלוסייה נושאים מוטציה זאת. המוטציה נקראת c.35delG כי הבסיס G במיקום 35 ברצף הגן חסר. הדגמה של החסר מובאת להלן.

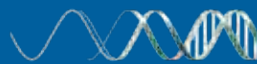
המוטציה c.35delG: ה-G במיקום 35 ברצף הגן מסומן בכחול.

שומע	...CTGGGGGGTGTGAACAAACAC...
חירש	...CTGGGGG..TGTGAACAAACAC...

מוטציה אחרת שנקראת c.167delT נמצאה בשכיחות של 5% בקרב יהודים אשכנזים שומעים, שהם נשאים למוטציה. במוטציה זו חסר בסיס T במיקום 167 ברצף הבסיסים של הגן קונקסין 26. אנשים שיש להם מוטציה זהה או שתי מוטציות שונות בשני העותקים של הגן קונקסין 26 הם חירשים.

קונקסין 30 הוא גן דומה לקונקסין 26, הן מבחינת מבנה והן מבחינת תפקוד, ומיקומו על פני הכרומוזום קרוב למיקום של קונקסין 26. מוטצית חסר גדולה בקונקסין 30 (כלומר חלק מהגן חסר) גורמת לחירשות באוכלוסייה האשכנזית, כאשר היא נמצאת בשני עותקים או בעותק אחד יחד עם מוטציה נוספת בעותק אחר של קונקסין 26.

כאשר המוטציות ידועות, ניתן לקבל ייעוץ גנטי מדויק. אך לעיתים התוצאות של הבדיקות הגנטיות מסובכות יותר. חלק מהשינויים הגנטיים הנצפים ברצף הגן אינם מוכרים ומשמעותם לא ברורה. לא כל שינויי הרצף בגן קונקסין 26 למשל, גורמים לחירשות. כמו כן, למרות שרוב המוטציות בגן הן רצסיביות (כלומר, דרושים שני עותקים מוטנטיים של הגן כדי לגרום לחירשות), ידועים גם מקרים עם עותק מוטנטי אחד בלבד והאדם חירש. יתכן שיש מוטציה גם בעותק השני של הגן שקשה לזיהוי, אך קיימת גם האפשרות שמוטציות מסוימות בגן הינן דומיננטיות ומספיק עותק אחד מוטנטי על מנת לגרום לחירשות. אפשרות אחרת היא שהחירשות של אדם זה אינה קשורה בקונקסין 26 אלא בגן שונה לגמרי, או בגורם שאינו גנטי. מסיבות אלה ניתוח תוצאות הבדיקות הגנטיות לא תמיד פשוט.



כיצד עוזרות הבדיקות הגנטיות?

זיהוי גורם החירשות עשוי להוביל לשיפור בטיפול ובהתייחסות. במקרים מסוימים המידע הגנטי עוזר לצפות אם תהיה התדרדרות בשמיעה. כאשר ידוע הגורם הגנטי, יודעים גם כן היכן ממוקם הנזק במערכת השמיעה. מידע זה חשוב כי רמת הנזק לאוזן הפנימית משפיעה על הצלחת השתל הקוכלארי, או על עזרי שמיעה אחרים. בנוסף, מאחר ומוטציות בגנים מסוימים גורמות לחירשות תסמונתית, בדיקות גנטיות יכולות לעזור לקבוע אם בעיות רפואיות נוספות עלולות להופיע. לדוגמה, ילד שחירשותו נגרמה בשל מוטציה בגן *PCDH15* או *Harmonin*, ואין במשפחתו חירשים נוספים, עלול להיות מאובחן בטעות כחירש ללא תסמונת למרות שהוא סובל מתסמונת אשר. ילד זה יפתח בסביבות גיל 10 גם ליקוי ראייה שנקרא רטיניטיס פיגמנטוזה (*retinitis pigmentosa*) שיוביל לעיוורון תוך כמה שנים, בנוסף לחירשות. אבחון גנטי מוקדם, לפני שמופיע ליקוי הראיה, מכין את הילד ומשפחתו לצפוי לקרות ומאפשר היערכות מבחינת שיקום שמיעתי אינטנסיבי לפני איבוד הראיה.

בנוסף להכוונה בבחירת הטיפול, יש יתרונות נוספים למידע גנטי. בדיקות גנטיות יכולות לספק לחירש או להוריו, הבנה של הסיבה לחירשות. אם הגורם הגנטי ידוע, ניתן לחשב את ההסתברות להולדת ילדים חירשים נוספים. מידע זה יכול להשפיע על החלטת בני הזוג להוליד ילדים נוספים, לאפשר להם אבחון טרום לידתי במהלך ההריון או לפני השרשה של הריון חוץ-גופי או לבחור באלטרנטיבות אחרות. הבדיקות מאפשרות גם הכנה ללידת ילד חירש.

האפשרות להשפיע על החלטות הקשורות בפוריות נוגעת בבעיות של אתיקה הנובעות מהייעוץ הגנטי. האם חירשות מצדיקה הפסקת הריון? הורים חירשים עשויים להעדיף ילדים חירשים אתם יוכלו לחלוק שפה ותרבות. מצד שני זוג שומע עלול להרגיש שאינו מסוגל להתמודד עם ילד חירש.

חוץ מהדילמות האתיות הקשורות לייעוץ גנטי, הורים עלולים להפגע מהמידע שפגם בגן שלהם גם לחירשות של ילדם. דבר זה עלול להוסיף ללחץ ולמתח שבו הם כבר נתונים בגלל הילד החירש. לכן חשוב להדגיש שמוטציות גנטיות שכיחות מאוד, וכולנו נושאים גנים שעלולים לפגוע בבריאות או להשפיע על איפיונים פיזיים. שינויים אלו מסבירים הרבה מההבדלים בין בני אדם. אף אדם אינו אחראי להרכב הגנים שלו.

היתרונות והחסרונות של הייעוץ הגנטי חייבים להיות ברורים לכל מי ששוקל בדיקות גנטיות. מומלץ לפנות ליועץ גנטי במקרה שהמידע המובא כאן אינו ברור דיו או אם ברצונך לקבל מידע נוסף על הבעיה הספציפית שלך.

הגדרות

אודיולוג

אוטולרינגולוג

אופטלמולוג

א.ק.ג. (EKG)

גן

ד.נ.א. (DNA)

הורשה בתאחיזה למין

חירשות לא סינדרומית

חירשות סינדרומית

יועץ גנטי

גנטיקאי רפואי

כרומוזום

ליקוי שמיעה הולכתי (קונדוקטיבי)

ליקוי שמיעה עצבי (סנסורי-נאורלי)

מוטציה

מוטציה דומיננטית

מוטציה רצסיבית

מיטוכונדריה

נשא

סף שמיעה

קרדילולוג

מומחה המעריך את ליקוי השמיעה בעזרת בדיקות שמיעה.
רופא אף-אוזן-גרון.

רופא עיניים.

בדיקה של הפעילות החשמלית של הלב.

רצף ד.נ.א. מסוים הקובע תכונה או מכיל הוראה לתפקוד מסוים בגוף.

החומר ממנו עשויים הגנים. הד.נ.א. מורכב מארבעה בסיסים: אדנין (A), ציטוזין (C), גואנין (G) וטימידין (T).

הורשה של מוטציות על כרומוזום X.

חירשות המופיעה כליקוי יחיד, ללא בעיות בריאות נוספות. ליקוי השמיעה מופיע יחד עם בעיות רפואיות נוספות.

בעל תואר בביולוגיה שעבר השתלמות בנושא של מחלות גנטיות.

רופא שהתמחה בתחום של מחלות גנטיות.

רצף ארוך של ד.נ.א. המכיל גנים רבים. לכל אדם יש 23 זוגות כרומוזומים כולל זוג אחד של כרומוזומי מין.

ליקוי שמיעה הנגרם מנזק לאוזן החיצונית או התיכונה.

ליקוי שמיעה הנגרם כתוצאה מנזק לאוזן הפנימית.

שינוי ברצף הגן המפריע לתפקודו.

מוטציה בגן שמספיק חזקה כדי לגרום לליקוי למרות שהעותק השני של הגן תקין.

מוטציה בגן שאינה מספיק חזקה כדי לגרום לליקוי אם נמצא גם עותק תקין של הגן. הליקוי נגרם רק אם שני העותקים של הגן הינם מוטנטים.

מבנים קטנים בתא המספקים לו אנרגיה.

אדם שיש לו עותק אחד מוטנטי של גן רצסיבי ועותק שני תקין. אצל אדם זה המוטציה אינה באה לידי ביטוי.

הקול החלש ביותר אותו שומע הנבדק.

רופא לב.

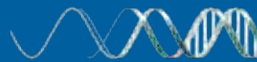
מידע נוסף ופירוט של כל המוטציות שדווחו בגן קונקסין 26 וכן מידע על גנים אחרים המעורבים בחירשות ניתן למצוא באינטרנט באתרים על חירשות, המובאים להלן:

Karen Avraham's Laboratory: <http://www.kbalab.com>

Hereditary Hearing Loss Homepage: <http://hereditaryhearingloss.org>

National Institute of Deafness and other Communication Disorders: <http://www.nidcd.nih.gov>

Deafness Variation Database: <http://deafnessvariationdatabase.com>



עובדות על ייעוץ גנטי

מהי בדיקה גנטית?

בדיקה גנטית קובעת את רצף הדנ"א של אזור מסוים בגנום ההומני. אזור זה יכול להיות גן שלם, חלק מגן או אזור בקרה של הגן. בבדיקה הגנטית מחפשים שינויי רצף מסוימים הידועים כמשפיעים על תפקוד הגן. בדיקות אלה יכולות לשמש ל: (1) אבחון מחלה או תכונה מסוימת, (2) קביעת נשאות למוטציה שעלולה לגרום למחלה אצל הילדים, ו- (3) לנבא אם מחלה או תכונה מסוימת, שלא ניתן לזהותן בשיטות אחרות, יתבטאו בעתיד.

כיצד מתבצעות הבדיקות?

רוב הבדיקות הגנטיות מבוצעות על דגימות דנ"א. מכיוון שכל רקמה בגוף מורכבת מתאים המכילים דנ"א, כל רקמה יכולה לשמש כמקור לדנ"א. דם הוא המקור השכיח ביותר מאחר וקל לקבלו בכמויות מספיקות. בד"כ 5-10 מ"ל (1-2 כפיות) דם נלקחים להפקת דנ"א. במעבדות מסוימות לוקחים משטח לחי להפקת דנ"א. במקרים אלה התאים נלקחים על ידי שפשוף פנים הלחי עם מברשת קטנה.

לאחר הפקת הדנ"א ניתן להשתמש בכמה שיטות כדי לזהות מוטציות בגנים. בוחרים בשיטה המתאימה לפי שיקולים של גודל הגן וסוגי המוטציות אותם מחפשים. לפעמים כל האזור המקודד של הגן נבדק. הדבר דומה לקריאת עמוד בספר בחיפוש אחר שגיאות כתיב בכל המילים. במקרים אחרים משתמשים בשיטות המאתרות רק את המוטציות השכיחות ביותר. במקרים אלה הבדיקה דומה לחיפוש מילה שגויה מסוימת מתוך עמוד שלם, תוך התעלמות מהמילים האחרות. בוחרים בשיטה זו כאשר ידוע שרק מוטציות מסוימות בגן גורמות למחלה. מעבדות מסוימות מאחדות את שתי השיטות ומתחילות את הבדיקה הגנטית בסקירת המוטציות השכיחות ואם לא מוצאים מוטציה, בודקים את כל הרצף המקודד של הגן.

בשנים האחרונות נוספה שיטה חדשה, יעילה יותר, הנקראת **ריצוף עמוק**:

עד לאחרונה, על מנת שניתן יהיה לזהות גנים חדשים לחירשות היה צורך במשפחות גדולות עם מספר גדול של בניימשפחה הלוקים בחירשות. השיטות הישנות היו כרוכות בעלויות גבוהות ובזמן רב. כיום, השיטה היעילה ביותר לזיהוי גנים המעורבים במחלות, ובתוכן חירשות, היא הריצוף העמוק (deep sequencing, next generation sequencing, massive parallel sequencing, high-throughput sequencing). אם נמשיך במשל הקודם, הרי שהדבר דומה לקריאת כל הספר כולו וחיפוש שגיאות כתיב בכל פרקי הספר בו זמנית. שיטה זו הינה יעילה ביותר כי היא מאפשרת סריקה של כל הגנים לחירשות בבדיקה אחת, או אף יכולה לכלול את כל הגנים בגנום בבדיקה יחידה (exome sequencing או whole genome sequencing). היתרונות הבולטים של שיטה זו הם האפשרות לסריקת גנים ארוכים, מה שלא התאפשר בבדיקות השגרתיות עד עתה משיקולים מציאותיים של זמן ועלות, והאפשרות לגילוי גנים חדשים המעורבים בחירשות ולא רק מוטציות בגנים ידועים.

למה עלי לעבור בדיקה גנטית?

בדיקה גנטית עשויה לעזור בזיהוי גורם החירשות, בצפי למהלך הליקוי וגם בהחלטות לטיפול, מאחר והתאמת מכשיר שמיעה ו/או שתל קוקלארי יכולים להיות מושפעים מהגורם לליקוי השמיעה. בנוסף, תוצאה חיובית בבדיקה הגנטית עשויה להפחית את הצורך בבדיקות קליניות רבות שמטרתן לגלות גורמי חירשות. יתרה מזאת, תוצאה חיובית לחירשות אליתסמונטית מבטיחה למשפחה שלא

יתפתחו בהמשך סממנים קליניים נוספים הקשורים לתסמונת. כמו כן, תוצאה חיובית עוזרת לחשב את הסיכוי להישנות החירשות במשפחה וגם מאפשרת אבחון טרום לידתי.

מי יכול לעזור לי להחליט אם לעשות בדיקה גנטית?

בדרך כלל ניתן להתייעץ עם רופא המשפחה, רופא הילדים, רופא אף-אוזן גרון או האודיולוג שיכולים להמליץ או להפנות לבדיקה גנטית רלוונטית. אך תמיד עדיף לפנות לייעוץ גנטי מקצועי מאחר שתחום זה של הגנטיקה מתפתח במהירות עצומה ורק גנטיקאים יהיו מעודכנים בחידושים האחרונים בתחום.

לאן עלי לפנות כדי לעשות בדיקה גנטית?

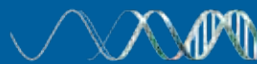
הרופא שלך יכול להפנות אותך. אם רופא המשפחה או רופא הילדים אינו בקיא בבדיקות גנטיות לחירשות, הינך יכול לבקש ממנו ליצור קשר עם אחד המכונים הגנטיים בארץ או לבדוק באינטרנט באתר [GeneTests \(www.genetests.org\)](http://www.genetests.org). חלק גדול מהמכונים הגנטיים בארץ רשומים באתר זה וגם הרבה מאוד מכונים בעולם. באתר זה ניתן גם להיעזר כאשר מעוניינים בבדיקה מסוימת שלא מתבצעת בארץ ואז דגימת דנ"א יכולה להישלח בדואר למעבדה הגנטית הרצויה.

מה עלות הבדיקה הגנטית וכמה זמן אחכה לתוצאות?

עלות הבדיקה וזמן ההמתנה לתוצאות תלויים במעבדה ובסוג הבדיקה המתבצעת. קופות החולים בארץ מכסות את עלות הבדיקה השגרתית של קונקסין 26 לחירש ולקרובי משפחה מדרגה ראשונה. ברחבי העולם, העלויות של הבדיקות לחירשות נעות בין \$2000-\$300. לרוב המעבדות הקליניות לוקח 2-6 שבועות לקבל תוצאות. אם נבדקות רק המוטציות השכיחות, או במקרה של גן קצר (קונקסין 26, לדוגמה), הבדיקה קצרה יותר וזולה יותר. לעומת זאת, אם הגן ארוך ומרצפים את כולו, העלויות והזמן יגדלו ביחס ישר לאורך הגן. בדיקות של ריצוף עמוק נעשות בארץ, בשלב זה, לצרכי מחקר בלבד. כל לקוי שמיעה יכול לפנות למעבדה של פרופ' קרן אברהם באוניברסיטת תל אביב ולהתקבל למחקר. היתרון של השתתפות במחקר הוא הסיכוי הגבוה למציאת הגורם לחירשות, כי כל מוטציה המתגלית באוכלוסייה הישראלית נבדקת אצל כל משתתפי המחקר בהתאם לאיפיוני חירשותו, ואם כל המשפחה משתתפת במחקר, הסיכוי למציאת הגן אף עולה. החיסרון הוא שהמעבדה אינה מתחייבת לעמוד בלוח זמנים ומדווחת על תוצאות רק אם יש תוצאות חיוביות. הקשר בין המעבדה ובין המשתתף במחקר אינו ישיר, אלא דרך רופא אף אוזן גרון ו/או יועץ גנטי. התשובות ניתנות תמיד, ואך ורק, על ידי יועץ גנטי. יש מספר מעבדות קליניות בעולם שעושות ריצוף עמוק למספר מוגבל של גנים לחירשות וניתן לשלוח דנ"א לבדיקה למעבדות אלה.

האם תוצאות הבדיקות עלולות לפגוע בי?

לרוב המדינות המודרניות יש חוקים המונעים ממעבידים ומחברות ביטוח להפלות אנשים על סמך המבנה הגנטי שלהם וגם בישראל, בשנת 2000, נקבע חוק המידע הגנטי, האוסר על הפליה בביטוח או בהעסקה כתוצאה מקבלת מידע גנטי.



בדיקת קונקסין 26 וקונקסין 30

האם נגרם ליקוי השמיעה שלי על ידי הגן קונקסין 26 (Cx26) או קונקסין 30 (Cx30)?

קונקסין 26 הוא הגן השכיח ביותר לחירשות ואצל אשכנזים שכיח גם הגן קונקסין 30.

אפיוני החירשות הנגרמת על ידי קונקסין 26 ו/או קונקסין 30:

1. החירשות מופיעה מלידה.
2. החירשות בדרך כלל חמורה עד חמורה מאוד אם כי יש גם מקרים של חירשות קלה עד בינונית.
3. החירשות היא אליתסמונית (מופיעה כליקוי יחיד).
4. אין לחירשות סיבה נראית לעין.

אלה האפיונים השכיחים של חירשות הנגרמת כתוצאה ממוטציה בקונקסין 26 ו/או בקונקסין 30, אך תתכנה וריאציות שונות אף באותה משפחה. למשל, נצפו מקרים של קונקסין 26 עם ליקוי שמיעה בינוני או אף קל באותה משפחה שיש בה גם חירשות עמוקה. במקרים בודדים דווח על מחלת עור אצל חירשים כתוצאה ממוטציה דומיננטית בקונקסין 26.

אצל ילדים רבים, ללא היסטוריה משפחתית של חירשות, נמצאה מוטציה בגן זה.

למה עלי לעשות בדיקת קונקסין?

בדיקת קונקסין עשויה לזהות את גורם החירשות ולצפות את מהלכה (ברוב המקרים ליקוי השמיעה יציב ולא מחמיר). האבחון עשוי גם לעזור בהחלטות לגבי השיקום השמיעתי (רוב החירשים כתוצאה ממוטציות בקונקסין מפיקים תועלת מירבית ממכשירי שמיעה או משתל של השבלול). בנוסף, זיהוי מוטציות בקונקסין יבטל את הצורך בבדיקות קליניות נוספות וימנע דאגה מהמשפחה על התפתחות סממנים קליניים נוספים הקשורים בתסמונת. כמו כן ניתן יהיה לחשב את ההסתברות ללידת ילדים חירשים במשפחה ויתאפשר גם אבחון טרום לידתי.

כיצד מבוצעות בדיקות קונקסין?

לשם ביצוע הבדיקה נלקחת דגימת דם וממנה מופק הדנ"א. בקונקסין 26 נבדקות המוטציות c.35delG ו-c.167delT. השכיחות באוכלוסייה. במעבדות מסוימות בודקים את כל הרצף של הגן. בישראל ידועות מוטציות מסוימות השכיחות בעדות מסוימות, ואלה נבדקות בעדות המתאימות, במעבדות מסוימות, בנוסף למוטציות השכיחות. במספר מעבדות משלבים את שתי השיטות ובודקים את הרצף של קונקסין 26 רק לאחר שנשללו המוטציות השכיחות. במקרים בהם התגלתה רק מוטציה אחת בקונקסין 26, או שלא נמצאה אף מוטציה, והחירש הוא ממוצא אשכנזי, בודקים את מוטצית החסר בקונקסין 30.

היכן מבוצעות בדיקות הקונקסין?

הבדיקה מבוצעת במעבדות רבות ברחבי העולם. בישראל מתאפשר ביצוע הבדיקה דרך כל קופות החולים המפנות את לקווי השמיעה למכוונים גנטיים. במכון הגנטי ניתן הסבר מקיף, נעשות בדיקות פיזיות ובדיקות מעבדה שונות במקרה הצורך, נלקחת דגימת דם להפקת דנ"א והחירש נשלח לבדיקת שמיעה. על סמך התוצאות ניתן ייעוץ גנטי.

הבדיקות מוצעות גם כבדיקות סקר במהלך ההריון לזוגות החפצים בכך. במסגרת הסקר נבדקות מוטציות מוכרות בגנים קונקסין 26, קונקסין 30 וכן המוטציה שנמצאה בקרב אשכנזים בגן *PCDH15* והמוטציה שנמצאה בקרב הצפון-אפריקאים בגן *USH1B*.

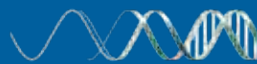
אילו שאלות עלי לשאול לפני בדיקות קונקסין?

1. איזה סוג בדיקה של קונקסין 26 נעשית? האם יבדק כל הרצף או רק המוטציות השכיחות? מומלץ לבחור מעבדה שתבדוק את כל הרצף של הגן. כי אם המעבדה שוללת המצאות מוטציות שכיחות, עדיין ישנה האפשרות שקיימת מוטציה נדירה יותר שיכולה להתגלות רק בבדיקת כל הרצף.
2. עלות הבדיקה. קופות החולים בארץ מכסות את עלות הבדיקה השגרתית של קונקסין 26 לחירשים ולבני משפחה מדרגה ראשונה. במעבדות מסוימות הבדיקה כוללת את חיפוש המוטציות השכיחות *c.35delG* ו-*c.167delT*. במעבדות אחרות בודקים את הרצף כולו וזו הבדיקה הרצויה יותר.
3. כמה זמן לאחר הבדיקה יתקבלו תוצאות? לרוב המעבדות לוקח 2-6 שבועות לקבל תוצאות.

כיצד מפרשים את תוצאות בדיקות הקונקסין?

קיימות ארבע אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

1. **התגלו שתי מוטציות.** המוטציות יכולות להיות זהות (כמו *c.35delG/c.35delG*) או שונות באותו גן (למשל, *c.35delG/c.167delT*) או מוטציה אחת בקונקסין 26 והשנייה בקונקסין 30. בשלושת המקרים ניתן להניח שהגורם לחירשות הוא המוטציות בקונקסין.
 2. **לא התגלו מוטציות בגנים קונקסין 26 וקונקסין 30.** כאשר לא נמצאו מוטציות בקונקסין 26, יש לוודא שכל הרצף נבדק. אם לא התגלו מוטציות בכל הרצף של הגן, וגם נשללה מוטציה החסר בקונקסין 30, מניחים שהגורם לחירשות אינו מוטציות בקונקסין.
 3. **נמצאה רק מוטציה אחת.** אם נמצאה רק מוטציה אחת בקונקסין 26 (למשל, *c.35delG/+*), והנבדק הוא ממוצא אשכנזי, יבדק גם הגן קונקסין 30. אם התגלתה מוטציה בגן זה, יש להניח שמוטציה זו יחד עם המוטציה בקונקסין 26 הן הגורם לחירשות. אם גם בקונקסין 30 לא נמצאה מוטציה, קשה להסיק מסקנות. ההסברים האפשריים הם:
 - א. המוטציה בקונקסין אינה קשורה לחירשות. שומעים רבים באוכלוסיה (כ-3%) הינם נשאים של מוטציה בקונקסין 26, ולכן יש אפשרות שחירש יהיה נשא למוטציה בקונקסין 26 ללא קשר לחירשותו שנגרמה על ידי גן אחר או מסיבה לא גנטית.
 - ב. הבדיקה לא גילתה את המוטציה השנייה מסיבה כל שהיא. למשל, מוטציה באזור בקרה לא ידוע שנמצא מחוץ לגן.
 - ג. המוטציה שנמצאה היא דומיננטית ולכן מספיקה רק מוטציה אחת כדי לגרום לחירשות.
 4. **זוהו מוטציות בקונקסין אך משמעותן אינה ברורה.** יש שינויים בגנים שאינם פוגעים בתפקודם. לפעמים מוצאים שינוי ולא ברור אם שינוי מסוים זה גורם לחירשות או לא. עבור כל שינוי כזה נדרש מחקר שלם על מנת לקבוע בודאות אם הוא גורם למחלה או לא מזיק.
- רשימה של כל המוטציות בקונקסין 26 ניתן למצוא באתר: <http://davinci.org.es/deafness>. חשוב לציין ששמות הגנים הם *GJB2* ו-*GJB6*. אנו משתמשים בשמות החלבונים קונקסין 26 וקונקסין 30, בהתאמה, כי אלה השמות המוכרים בציבור.



בדיקת הגן *TMC1*

היתכן שחירשותי נגרמה כתוצאה ממוטציות בגן *TMC1*?

מוטציות בגן *TMC1* גורמות לחירשות אליתסמונטית ונפוצות מאוד בקרב יהודים ממוצא מרוקאי. המוטציות גורמות לחירשות חמורה מלידה. מוטציות בגן זה הן גורם החירשות השני בשכיחותו באוכלוסייה היהודית, לאחר מוטציות בקונקסין 26.

למעלה מ-40% מכלל החירשות האליתסמונטית בקרב יהודים יוצאי מרוקו נגרמת על ידי 4 מוטציות שונות בגן *TMC1*, כאשר המוטציה השכיחה ביותר היא p.S647P. מוטציה זו לא נמצאה עד עתה באוכלוסיות אחרות בעולם. אנו ממליצים לבדוק 4 מוטציות אלה אצל כל חירש ממוצא מרוקאי.

כיצד מתבצעת בדיקת ה-*TMC1*?

לשם ביצוע הבדיקה נלקחת דגימת דם וממנה מופק הדנ"א. בישראל הבדיקה מבוצעת, לאחר שלילת מוטציות בקונקסין, אצל כל החירשים ממוצא מרוקאי, על ידי ריצוף אזורי המוטציות. אם נשללות מוטציות אלה, ניתן לבדוק את כל הגן במעבדות אחרות בעולם, אותן אפשר לאתר באתר האינטרנט GeneTests (www.genetests.org).

כיצד מפרשים את תוצאות בדיקת ה-*TMC1*?

קיימות שלוש אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

1. לא התגלו מוטציות. אם נשללו המוטציות שנבדקו, לא ניתן לשלול את הגן כגורם לחירשות אלא שוללים רק מוטציות אלה. מכיוון שמוטציות בגן זה שכיחות מאוד באוכלוסיות רבות בעולם, רצוי להמשיך ולבדוק את כל הגן, או לפחות את המוטציות השכיחות ביותר באוכלוסיות העולם. רק כאשר לא מוצאים מוטציות בכל הרצף של הגן, מניחים שהגורם לחירשות אינו מוטציות ב-*TMC1*.

2. התגלו שתי מוטציות. ניתן להניח שהגורם לחירשות הוא המוטציות ב-*TMC1*.

3. נמצאה רק מוטציה אחת. אם נמצאה רק מוטציה אחת, לאחר שרוצף כל הגן, המשמעות אינה ברורה. יתכן שהבדיקה לא גילתה את המוטציה השנייה מסיבה כל שהיא, או שהמוטציה היא דומיננטית, או שאינה קשורה לחירשות.

המוטציות הידועות ב-*TMC1* מופיעות באתר: Deafness Gene Mutation Database: <http://hearing.harvard.edu>

בדיקת הגן אוטופרלין (OTOF)

היתכן שחירותי נגרמה כתוצאה ממוטציות בגן OTOF?

מוטציות בגן OTOF גורמות לחירות אל'תסמונתית עם נאורופתיה אודיטורית שיכולה לבוא לידי ביטוי בדיסקרימינציה שמיעתית נמוכה יותר מהמצופה לפי האודיוגרמה. בנאורופתיה אודיטורית תאי השיער החיצוניים בשלול תקינים ורק תאי השיער הפנימיים פגועים. מסיבה זאת, הנאורופתיה מאומתת בבדיקת Otoacoustic Emission (OAE) ו/או Cochlear Microphonics (CM), ששתיהן מתקבלות תקינות (כי אלה בדיקות הבודקות תפקוד תאי שיער חיצוניים), בעוד שבדיקת ABR אינה תקינה.

מוטציות בגן אוטופרלין נמצאו במשפחה ממוצא סורי. המוטציות בגן זה גורמות לחירות עמוקה מלידה עם נאורופתיה אודיטורית. שתל קוקלארי יעיל מאוד לחירשים עם מוטציות בגן זה.

כיצד מתבצעת בדיקת ה-OTOF?

לשם ביצוע הבדיקה נלקחת דגימת דם וממנה מופק הדנ"א. בישראל הבדיקה מבוצעת רק במספר מכונים גנטיים, לאחר שלילת מוטציות בקונקסין, אצל כל החירשים עם נאורופתיה אודיטורית, על ידי ריצוף אזורי המוטציות. אם נשללות מוטציות אלה, ניתן לבדוק את כל הגן במעבדות אחרות בעולם, אותן אפשר לאתר באתר האינטרנט GeneTests (www.genetests.org).

כיצד מפרשים את תוצאות בדיקת ה-OTOF?

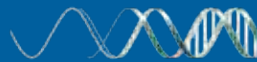
קיימות שלוש אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

1. לא התגלו מוטציות. אם נשללו המוטציות שנבדקו, לא ניתן לשלול את הגן כגורם לחירות אלא שוללים רק מוטציות אלה. מכיוון שמוטציות בגן זה שכיחות אצל חירשים עם נאורופתיה אודיטורית, רצוי להמשיך ולבדוק את כל הגן, או לפחות את המוטציות השכיחות ביותר באוכלוסיות העולם. רק כאשר לא מוצאים מוטציות בכל הרצף של הגן, מניחים שהגורם לחירות אינו מוטציות ב-OTOF.

2. התגלו שתי מוטציות. ניתן להניח שהגורם לחירות הוא המוטציות ב-OTOF.

3. נמצאה רק מוטציה אחת. אם נמצאה רק מוטציה אחת, לאחר שרוצף כל הגן, המשמעות אינה ברורה. יתכן שהבדיקה לא גילתה את המוטציה השניה מסיבה כל שהיא, או שהמוטציה היא דומיננטית או שאינה קשורה לחירות.

המוטציות הידועות ב-OTOF מופיעות באתר Deafness Gene Mutation Database <http://hearing.harvard.edu>



בדיקת הגנים פנדרין ו-*POU3F4* (*SLC26A4*)

הייתכן שחירשותי נגרמה כתוצאה ממוטציות בגן פנדרין או *POU3F4*?

מוטציות בפנדרין גורמות לתסמונת פנדרד או לחירשות אליתסמונתית. מוטציות ב-*POU3F4* גורמות לחירשות אליתסמונתית בעלת איפיונים דומים לזו הנגרמת על ידי מוטציות בפנדרין. המוטציות האליתסמונתיות בכל אחד מהגנים האלה מתגלות בדרך כלל אצל חירשים עם:

1. שינויים בעצם הטמפורלית הנראים ב-CT או ב-MRI של האוזן הפנימית. השינויים בעצם הטמפורלית נעים מהגדלת התעלה הווסטיבולרית (enlarged vestibular aqueduct, EVA) ועד ליקוי ע"ש מונדיני, שבו השבלול הוא בעל 1.5 סיבובים במקום 2.5 הסיבובים הנורמלים.
2. חירשות טרום שפתית בינונית עד חמורה שיכולה להחמיר עם הזמן, או לעיתים החירשות מתחילה לאחר רכישת השפה.

במקרים של תסמונת פנדרד הסממנים הקלינים הנוספים הם:

1. הגדלה של בלוטת התריס.
2. לעיתים גם הפרעות בתפקוד בלוטת התריס.

כ-4% מכלל החירשות האליתסמונתית באוכלוסיות שונות בעולם מיוחסים למוטציות בגן *SLC26A4*. בישראל התגלתה מוטציה אחת חדשה, c.1458-1459InsT, אצל חירש אל תסמונתי ממוצא איראני, שבבדיקת ה-CT שלו נראתה הגדלה של התעלה הווסטיבולרית. מוטציות בגן *POU3F4* התגלו בארץ אצל חירשים עם מונדיני. המוטציה p.Q79X נמצאה במשפחה אשכנזית והמוטציה c.853-854delAT, אצל משפחה ממוצא בולגרי. מכיוון שאופן ההורשה של פנדרין הוא אוטוזומלי רצסיבי ואופן ההורשה של *POU3F4* הוא בתאחיזה ל-X, ניתן להיעזר בכך על מנת לעשות אבחנה מبدלת, ובהתאם – לבדוק רק את הגן המתאים לאופן ההורשה. אך אם לא ניתן לקבוע את אופן ההורשה לפי עץ המשפחה, אנו ממליצים לבדוק את המוטציות בשני הגנים אצל כל חירש עם שינויים בעצם הטמפורלית, ואם מוטציות אלה נשללות, רצוי לבדוק את שני הגנים האלה בשלמותם.

כיצד מתבצעת הבדיקה?

לשם ביצוע הבדיקה נלקחת דגימת דם וממנה מופק הדנ"א. בישראל הבדיקה מבוצעת, לאחר שלילת מוטציות בקונקסין, במקרים בהם קיימים שינויים בעצם הטמפורלית שנצפו ב-CT או ב-MRI, ונבדקות רק המוטציה שהתגלו בקרב היהודים, לפי ארץ המוצא. אם נשללות מוטציות אלה, ניתן לבדוק את הגן כולו במעבדות אחרות בעולם, אותן אפשר לאתר באתר האינטרנט GeneTests (www.genetests.org).

כיצד מפרשים את תוצאות הבדיקה?

קיימות שלוש אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

1. **המוטציה 'היהודית' לא התגלתה.** אם נשללו המוטציות המסוימות שנבדקו, לא ניתן לשלול את הגן הנבדק כגורם לחירשות אלא שוללים רק את המוטציות המסוימות שנבדקו. מכיוון שמוטציות בפנדרין שכיחות מאוד באוכלוסיות רבות בעולם, רצוי להמשיך ולבדוק את כל הגן, כאשר יש שינויים בעצם הטמפורלית, או לפחות את המוטציות השכיחות ביותר באוכלוסיות העולם. הגן *POU3F4* הוא קצר, ולכן, אם אופן ההורשה מתאים, מרצפים את כולו, במקרים

של שינויי עצם טמפורלית. רק כאשר לא מוצאים מוטציות בכל הרצף של הגן הנבדק, מניחים שהגורם לחירשות אינו מוטציות בגן זה.

2. התגלו שתי מוטציות. ניתן להניח שהגורם לחירשות הוא המוטציות בגן הנבדק.

3. נמצאה רק מוטציה אחת. אם נמצאה רק מוטציה אחת, המשמעות אינה ברורה. יתכן שהבדיקה לא גילתה את המוטציה השניה מסיבה כל שהיא, או שהמוטציה היא דומיננטית או שאינה קשורה לחירשות.

במקרה של אופן הורשה בתאחיזה ל-X, כמו *POU3F4*, בנקבות צריכות להיות שתי מוטציות על מנת לגרום לליקוי שמיעה, ובזכרים, מוטציה אחת בלבד גורמת לליקוי, אם כי בכמה מקרים, נקבות נשאיות, עם מוטציה אחת, סבלו מליקוי שמיעה קל.

המוטציות הידועות בפנדרין וב-*POU3F4* מופיעות באתר Deafness Gene Mutation Database <http://hearing.harvard.edu>

בדיקות של גנים הגורמים לתסמונת אשר

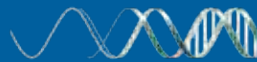
היתכן שחירשותי נגרמה כתוצאה ממוטציות בגנים לתסמונת אשר?

תסמונת אשר מחולקת לשלוש קבוצות (USH1-3) בהתבסס על חומרת החירשות, גיל התחלה של ליקוי הראיה (רטיניטיס פיגמנטוזה) ונוכחות הפרעות ווסטיבולריות. הקבוצה *USH1* היא החמורה ביותר ומאופיינת בחירשות עמוקה מלידה, גיל ההתחלה של ליקוי הראיה בתחילת העשור השני לחיים והפרעות ווסטיבולריות הבאות לידי ביטוי בגיל צעיר באיחור מוטורי, בסירבול ובהפרעות קואורדינציה. מכיוון שילדים אלה נולדים עם חירשות חמורה, אך העיוורון מתפתח רק מאוחר יותר, הם עלולים להיות מאובחנים בטעות כבעלי חירשות אליתסמונתית. בישראל התגלו שתי מוטציות בשני גנים שונים אצל ילדים אשכנזים מתחת לגיל 10, שהיו מאובחנים בטעות כחירשים אליתסמונתיים. בדיקת ראיה שנערכה לילדים שהתקרבו לגיל 10 הראתה התחלה של רטיניטיס פיגמנטוזה ואמתה את האבחון של תסמונת אשר שנעשה על ידי הבדיקה הגנטית.

המוטציות שהתגלו בארץ הן המוטציה *p.R245X* בגן *PCDH15* הגורמת לתסמונת אשר מסוג *USH1F*, ואחראית ליותר מחצי ממקרי תסמונת אשר באוכלוסייה היהודית האשכנזית, והמוטציה *c.238-239InsC* בגן הרמונין (*USH1C*) הגורמת לתסמונת אשר מסוג *USH1C*.

המסקנה העולה ממצאים אלה היא שילדים חירשים ממוצא אשכנזי צריכים להיבדק לשתי המוטציות לתסמונת אשר שהתגלו בקרב אשכנזים והבדיקה צריכה להתבצע מוקדם ככל האפשר כדי לאפשר שיקום אינטנסיבי של השמיעה לפני איבוד הראיה ולאפשר אבחון טרום לידתי בהריונות הבאים של ההורים.

מוטציות בגן נוסף, *USH2A*, נמצאו מעורבות בצורה קלה יותר של תסמונת אשר II (*USH2*) בקרב עירקים ואשכנזים. מקרים אלה מאופיינים בליקוי שמיעה מלידה קל עד בינוני, וברטיניטיס פיגמנטוזה עם גיל התחלה בשנות העשרים, שגם הוא לא חמור מאוד, ובד"כ לא מתפתח לעיוורון או שמתדרדר בקצב איטי מאוד. גם ילדים אלה מאובחנים בטעות כלוקים בחירשות אליתסמונתית, אם אין קרובי משפחה החולים במחלה.



כיצד מתבצעת הבדיקה?

לשם ביצוע הבדיקה נלקחת דגימת דם וממנה מופק הדנ"א. אנו מציעים שילדים אשכנזים יבדקו לשתי המוטציות בגנים *PCDH15* והרמונין לאחר שלילת מוטציות בקונקסינים. הבדיקות הנערכות בארץ בודקות מוטציות אלה בלבד ולא את הרצף המלא של הגנים. הגן *USH2A* אינו נבדק באופן שגרתי, אלא רק אם יש אינדיקציה מתאימה המצדיקה את הבדיקה.

כיצד מפרשים את תוצאות הבדיקות?

קיימות שלוש אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

- 1. המוטציות לא התגלו.** אם נשללו המוטציות שנבדקו, לא ניתן לשלול את הגנים הנבדקים כגורמי חירשות, אלא שוללים רק את המוטציות האלה.
 - 2. התגלו שתי מוטציות.** ניתן להניח שהגורם לחירשות הוא מוטציות אלה ושבעתיד הילד יפתח רטיניטיס פיגמנטוזה וגם יהיה עיוור נוסף על היותו חירש.
 - 3. נמצאה רק מוטציה אחת.** אם נמצאה רק מוטציה אחת, המשמעות אינה ברורה. יתכן שהבדיקה לא גילתה את המוטציה השניה מסיבה כל שהיא, או שהמוטציה היא דומיננטית או שאינה קשורה לחירשות.
- במסגרת בדיקות סקר במהלך ההריון לזוגות החפצים בכך, נבדקות המוטציות המוכרות בגנים קונקסין 26, קונקסין 30 וכן המוטציה שנמצאה בקרב אשכנזים בגן *PCDH15* והמוטציה שדווחה בעבר באוכלוסייה היהודית הצפון-אפריקאית בגן *USH1B*.

בדיקת גנים רצסיבים נוספים באוכלוסייה היהודית

קדהרין 23 (*CDH23*)

- המוטציה p.V2635F נמצאה במשפחות ממוצא אלג'ירי
- חירשות עמוקה מלידה

LOXHD1

- המוטציה p.R1572X נמצאה במשפחה ממוצא אשכנזי
- חירשות חמורה מלידה

נספרין 4 (*NESP4*)

- המוטציה c.316delAT התגלתה במשפחה ממוצא עירקי
- ליקוי שמיעה פוסט-לינגואלי (מתחיל בילדות לאחר גיל רכישת שפה)
- ליקוי השמיעה מתחיל בתדירויות גבוהות ומתדרדר לכל טווח התדירויות

מיוזין 3A (*MYO3A*)

- ידועות 3 מוטציות שהתגלו במשפחה גדולה אחת ממוצא עירקי
- גיל התחלה בשנות העשרים המוקדמות
- ליקוי השמיעה מתחיל בתדירויות גבוהות ומתדרדר לכל טווח התדירויות

מיוזין 7A (USH1B) (MYO7A)

- המוטציה p.N207S נמצאה במשפחה אוזבקיסטנית עם חירשות חמורה מלידה
- המוטציות p.v10A ו-p.R657W התגלו במשפחה ממוצא טורקי עם ליקוי שמיעה בינוני מלידה

מיוזין 15A (MYO15A)

- המוטציות p.R2728H ו-c.373delCG נמצאו במשפחה ממוצא אשכנזי עם חירשות חמורה מלידה
- המוטציה p.D2823N התגלתה במשפחה ממוצא אירני עם חירשות עמוקה מלידה

היתכן שחירשותי נגרמה כתוצאה ממוטציות באחד מהגנים האלה?

מוטציות בכל אחד מהגנים ברשימה גורמות לחירשות אלתסמונתית כאשר הן נמצאות בשני העותקים של הגן (כלומר, עותק אחד מורש מהאם והשני מהאב). מוטציות בכל אחד מגנים אלה אינן שכיחות באוכלוסייה היהודית, ונמצאו עד כה במספר מועט של משפחות, או אף במשפחה אחת בלבד, ממוצא מסוים. המוטציות בגנים הרצסיביים השונים גורמות ברובן לחירשות מלידה, אך יש יוצאים מן הכלל, כמו מיוזין 3A המעורב בליקוי שמיעה המתחיל בשנות העשרים, ונספרין 4 הגורם לליקוי שמיעה פוסט-לינגואלי – המתחיל בילדות, לאחר רכישת שפה.

בטבלת הגנים ניתן לבדוק באילו עדות נמצאו מוטציות בגנים שונים. אנו ממליצים לבדוק מוטציות אלה בהתאם לארצות המוצא ולאפיוני ליקוי השמיעה המתאימים לגן מסוים.

כיצד מתבצעת בדיקת גנים אלה?

לשם ביצוע הבדיקה נלקחת דגימת דם וממנה מופק הדנ"א. בישראל הבדיקות מבוצעות, בחלק מהמעבדות, לאחר שלילת מוטציות בקונקסין, אצל חירשים ממוצא מתאים, על ידי ריצוף אזורי המוטציות. אם נשללות מוטציות אלה, ניתן לבדוק את כל הגן, באופן פרטי, במעבדות אחרות בעולם, אותן אפשר לאתר באתר האינטרנט [GeneTests \(www.genetests.org\)](http://www.genetests.org).

כיצד מפרשים את תוצאות הבדיקות?

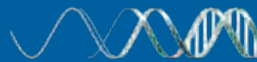
קיימות שלוש אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

1. לא התגלו מוטציות. אם נשללו המוטציות שנבדקו, לא ניתן לשלול את הגן הנבדק כגורם לחירשות אלא שוללים רק מוטציות אלה. מכיוון שמוטציות בגנים אלה שכיחות באוכלוסיות רבות בעולם, רצוי להמשיך ולבדוק את כל הגן, או לפחות את המוטציות השכיחות ביותר באוכלוסיות העולם. רק כאשר לא מוצאים מוטציות בכל הרצף של הגן, מניחים שהגורם לחירשות אינו מוטציות בגנים אלה.

2. התגלו שתי מוטציות. ניתן להניח שהגורם לחירשות הוא המוטציות שהתגלו.

3. נמצאה רק מוטציה אחת. אם נמצאה רק מוטציה אחת, לאחר שרוצף כל הגן, המשמעות אינה ברורה. יתכן שהבדיקה לא גילתה את המוטציה השניה מסיבה כל שהיא, או שהמוטציה היא דומיננטית או שאינה קשורה לחירשות.

המוטציות הידועות בגנים לחירשות מופיעות באתר <http://Deafness Gene Mutation Database hearing.harvard.edu>



בדיקת גנים דומיננטיים באוכלוסיה היהודית

POU4F3

- המוטציה c.884del8 בגן *POU4F3* התגלתה במשפחה יהודית ממוצא לובי
- ליקוי השמיעה מתחיל בגיל 18-30 שנה
- תחילה נפגעת השמיעה בתדירויות גבוהות ובהמשך הליקוי מחמיר ופוגע גם בתדירויות בינוניות ונמוכות

TJP2

- עותק עודף של הגן נמצא במשפחה גדולה ממוצא טוניסאי
- ליקוי השמיעה מתחיל בשנות העשרים לחיים
- תחילה נפגעת השמיעה בתדירויות גבוהות ובהמשך הליקוי מחמיר ופוגע גם בתדירויות בינוניות ונמוכות

TECTA

- המוטציה p.T1866M נמצאה במשפחה ממוצא טורקי
- ליקוי שמיעה בינוני מלידה

WFS1

- המוטציה p.E864K התגלתה במשפחה אשכנזית
- ליקוי שמיעה בינוני מלידה, בצורת U

היתכן שחירשותי נגרמה כתוצאה ממוטציות באחד הגנים שברשימה?

לפי המוצא העדתי ואופי ליקוי השמיעה יקבע אלו גנים יבדקו. באוכלוסיות אחרות דווחו מוטציות נוספות בגנים אלה הגורמות לאותם סוגי חירשות.

כיצד מתבצעת בדיקת הגנים?

לשם ביצוע הבדיקות נלקחת דגימת דם וממנה מופק הדנ"א. בישראל אנו ממליצים לבצע את הבדיקות, לאחר שלילת מוטציות בקונקסין, במקרים בהם קיימים האפיונים שנמנו לעיל. הבדיקה כוללת בדרך כלל רק את המוטציה שהתגלתה בארץ. שלילתה אינה שוללת מוטציות אחרות בגן הנבדק. אם הגן קטן, כמו *POU4F3* למשל, ניתן לבדוק את כל הרצף שלו בעלויות נמוכות.

כיצד מפרשים את תוצאות הבדיקות?

קיימות שתי אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

1. **המוטציה 'היהודית' לא התגלתה.** אם נשללה המוטציה הבודדה שנבדקה, לא ניתן לשלול את הגן כגורם לחירשות אלא שוללים רק את המוטציה הזאת. אם בודקים את הרצף של כל הגן ולא מוצאים מוטציות, מניחים שהגורם לחירשות אינו מוטציות בגן הנבדק.
2. **התגלתה המוטציה.** ניתן להניח שהגורם לחירשות הוא המוטציה בגן הנבדק.

תודות

תודה **להילה ולחי כהן** ולמשפחתם שנאותו לחשוף את עצמם על מנת לעזור לאחרים להבין את גורמי החירות. תודה מיוחדת לפרופסור **משה פרידמן** אשר תורם מזמנו, מנסיונו ומהידע המקצועי שלו להצלחת המחקר.

Aknowledgments

We would like to thank Dr. Heidi Rehm and the Harvard Medical School Center for Hereditary Deafness for their permission to translate and modify the brochure.

Prof. Karen B. Avraham, Ph.D.

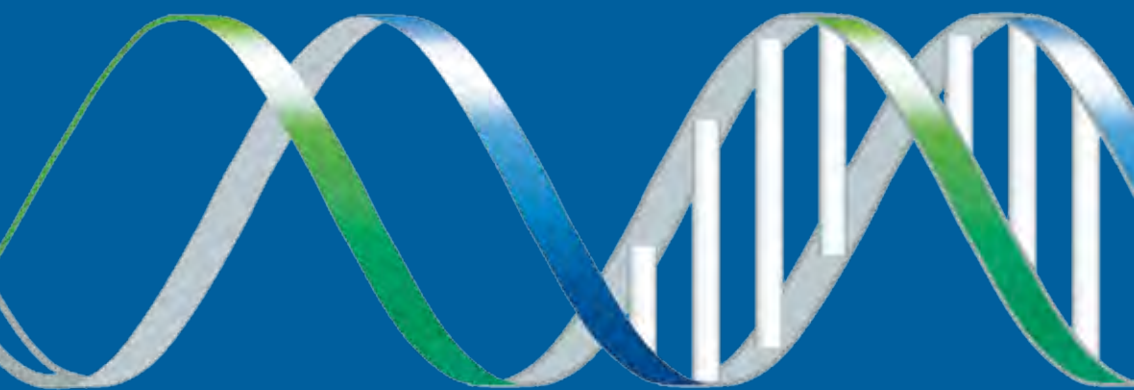
Dr. Zippora Brownstein, Ph.D.

Department of Human Molecular Genetics and Biochemistry
Sackler School of Medicine, Room 1003
Tel Aviv University
Ramat Aviv, Tel Aviv 69978

Tel: 972-3-640-6417

Fax: 972-3-640-9360

URL: <http://www.kbalab.com>



אוניברסיטת תל-אביב  TEL AVIV UNIVERSITY
הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר
המחלקה לגנטיקה מולקולרית של האדם ולביוכימיה