

חידושים בחקר החירשות הגנטית

תקציר:

תום בן־דב^{2,1}
צפורה בראונשטיין¹
בני נגריס²
קרן ב' אברהם¹

¹המחלקה לגנטיקה מולקולארית של האדם ולביוכימיה, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב
²מחלקת אף-אוזן-גרון וכירורגיה של ראש וצוואר מרכז רפואי מאיר - מסונף לפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

חירשות היא הליקוי החושי הנפוץ ביותר באדם כאשר כ־50% מהחירשות המולדת היא גנטית. קיימת חשיבות רבה לאבחון ליקוי שמיעה והתחלת תהליך שיקום בהקדם האפשרי, וזאת על מנת לאפשר התפתחות שפה ותקשורת מוקדם ככל הניתן. בנוסף, האבחון הגנטי מאפשר ייעוץ המבוסס על בדיקת כל בני המשפחה וזיהוי הנשאים, אבחון טרום לידה ומניעת הישנות הליקוי במשפחה. נכון להיום, ידועים מעל 150 גנים שמוטציות בהם גורמות לליקוי שמיעה. מתוכם, למעלה מעשרים גנים מעורבים בחירשות בקרב יהודים, כאשר הגן השכיח ביותר באוכלוסיות רבות בעולם, וביניהן ישראל, הוא GJB2, המקודד לחלבון קונקסין 26. הגן השני בשכיחותו בקרב יהודים הוא TMC1, שמוטציות בו נמצאו רק בקרב יהודים ממוצא מרוקאי. רוב המוטציות היהודיות האחרות אופייניות ליהודים ממדינות מוצא ספציפיות ולא הודגמו באוכלוסיות אחרות. כאשר עולה חשד לחירשות גנטית, המוטציות הידועות באותה האוכלוסייה נבדקות באופן שגרתי במכונים הגנטיים. בישראל, נבדק הגן GJB2 אצל חירשים מכל מדינות המוצא, ובקרב חירשים ממוצא מרוקאי נבדק בנוסף גם הגן TMC1. בנבדקים שבהם לא נמצאה מוטציה בגנים הידועים, יש להיעזר בבדיקות יקרות יותר על מנת למצוא את הגן המעורב בחירשות. מאז תחילת עידן הריצוף העמוק, לפני פחות מעשור, שולש מספר הגנים שזוהו כגורמים לחירשות באוכלוסייה היהודית. זיהוי המוטציה הגורמת לחירשות מאפשר לחקור את הפתוגנזה המולקולארית, להבין את הפרוגנוזה, לחשב הסתברות לתחלואות נלוות, אבחון טרום לידתי ומניעת הישנות החירשות במשפחה. במקרים רבים אבחון מוקדם מייעל את השיקום. כיום, ניתוחי שתל השבלול הם הבשורה עבור ילדים שנולדו חירשים מסיבות גנטיות. התקווה היא שהבנת הפתוגנזה המולקולארית תוביל בעתיד לפיתוח טיפול מותאם לווריאנט הגנטי של המטופל. במאמר זה אנו סוקרים את החירשות הגנטית, בדגש על האוכלוסייה היהודית בישראל ודרכי האבחון החדשות, מציעים אלגוריתם אבחוני ומציגים את דרכי הטיפול בעתיד.

מילות מפתח: חירשות; גנים; ריצוף עמוק; אלגוריתם אבחוני; ייעוץ גנטי.
:KEY WORDS .Deafness; Genes; Deep Sequencing; Diagnostic Algorithm; Genetic counselling

הקדמה

להורים שומעים, והוא החירש היחיד במשפחתו, ליקוי השמיעה תורשתי במקרים רבים.

הערכה היא שאחוז מכלל המידע הגנטי מקודד לגנים המעורבים בשמיעה [5]. ידועים למעלה מ־150 גנים שמוטציות בהם גורמות לליקוי שמיעה. עם זאת, כמחצית מהמקרים, שבהם ברור כי הליקוי תורשתי, הגן המעורב בליקוי השמיעה אינו ידוע. מוטציות בגנים ידועים נבדקות באופן שגרתי במכונים הגנטיים. לעומת זאת, במשפחות שבהן לא ידוע הגורם הגנטי, יש להיעזר בבדיקות יקרות יותר שאינן ממומנות על ידי קופות החולים. הבדיקה היעילה ביותר לאבחון חירשות גנטית (שאיננה ידועה) היא הריצוף העמוק (Next Generation Sequencing). בבדיקה זו חוללה מהפכה במחקר הגנום ובאמצעותה ניתן לבצע ריצוף של כל שלושת מיליארד הבסיסים המרכיבים את הגנום האנושי במספר ימים ובכך ולזהות וריאציות בגנום הגורמות ללקות פנוטיפית [6]. זיהוי המוטציה מאפשר לחקור את הפתוגנזה המולקולארית

חירשות היא הליקוי החושי הנפוץ ביותר באדם ובטיפול בו מעורבים רופאי אף-אוזן-גרון, קלינאי תקשורת ומומחים לגנטיקה. על פי אגף המחקר בארגון הבריאות העולמי, כמעט חצי מיליארד בני אדם סובלים מלקות שמיעה, שלושים וחמישה מיליון מתוכם הם ילדים. על פי תחזיות הארגון, כ־900 מיליון בני אדם יסבלו מלקות שמיעה בשנת 2050 [1]. גורמי החירשות השכיחים הם, בחלוקה שווה, מחלה זיהומית במהלך התקופה העוברית והורשה גנטית. לעיתים ליקוי השמיעה נוצר על ידי שילוב של מרכיבים גנטיים וסביבתיים [2]. כאחד מתוך אלף תינוקות נולד חירש ועוד אחד מתוך מאתיים נולד עם לקות שמיעה [3]. באזורים שבהם שכיחים ומקובלים נישואי קרובים, קיימת עלייה דרמטית בחירשות הגנטית [4]. כאשר ליקוי השמיעה הוא משפחתי, יש סבירות גבוהה מאוד לגורם תורשתי. אולם גם כאשר נולד ילד חירש

סבלה 1: מספר תסמונות שכיחות הכוללות חירשות	
Alport syndrome	בעיות כליה
Branchio-oto-renal syndrome (BOR)	כיסות צוואריות, בעיות כליה
Jervell and Lange-Nielsen syndrome	אריתמיה
Neurofibromatosis type 2	שאתות בעצב השמיעה
Pendred syndrome	הגדלה של בלוטת התריס
Stickler syndrome	בעיות עיניים ומפרקים, חין שסוע Pierre Robin sequence
Usher syndrome	ניוון רשתית מסוג רטיניטיס פיגמנטוזה
Waardenburg syndrome	לבקנות חלקית, שינויי צבען (פיגמנט) בשיער

לאבחון מוקדם ככל הניתן. בישראל היעדים עודכנו לאחרונה על ידי ראש חטיבת הרפואה במשרד הבריאות, אשר על פיהם השלמת סיקור ראשוני צריכה להתבצע עד גיל חודש ימים, ובילדים שמתעורר לגביהם חשש ללקות שמיעה, יש להשלים את הבירור בשלושת החודשים הראשונים לחיים. הערכה קלינית כוללת: אנמנזה רפואית, בדיקת רופא, בדיקות ראייה, שמיעה ובדיקות מעבדה, ובהתאם לתוצאותיהן יתבצע ייעוץ

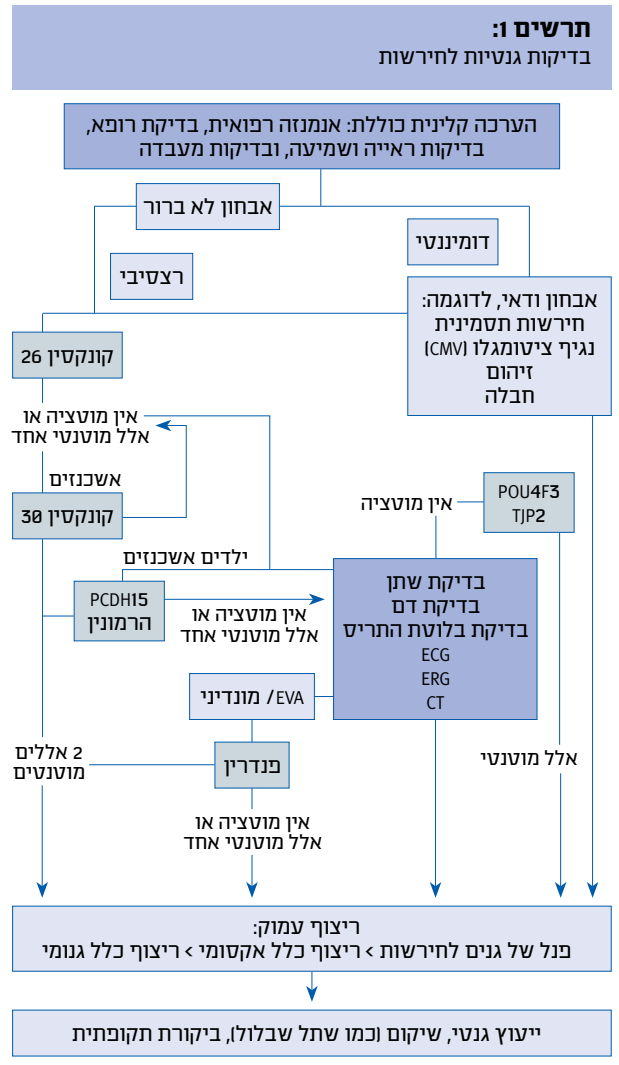
חירשות היא הליקוי החושי הנפוץ ביותר באדם. ידועים למעלה מ־150 גנים שמוטציות בהם גורמות לליקוי שמיעה.

יש משפחות רבות שבהן הגנים האחראים לחירשות בני המשפחה טרם התגלו, ובמשפחות אלה יש צורך בבדיקות מקיפות ויקרות יותר. ריצוף עמוק מאפשר בדיקה של גנים רבים בו זמנית ומהווה התקדמות עצומה ביכולת ביצוע אבחון מולקולארי ביעילות, במהירות ובעלות נמוכה.

בימינו, מונחים יסודות לטיפולם גנטיים עתידיים אשר תקוותנו כי יציעו אופק טיפולי חדש בעתיד.

אותרו הגן. בדיקה מסוג זה יכולה להתאפשר רק אם חושדים במוטציה בגן מסוים, או אם הגן המוטנטי כבר אובחן במשפחה. למרות שגנים לחירשות מתגלים בקצב מדהים, במחצית לערך מהמטופלים הגנים האחראים לחירשות עדיין אינם ידועים, ובמשפחות אלה יש צורך בבדיקות מקיפות ויקרות יותר.

החירשות השכיחה ביותר, ששיעורה כ־70% מכלל הלוקים בחירשות הגנטית, היא חירשות מבודדת שאינה תסמונתית (Non-syndromic), שבה החירשות היא הליקוי הרפואי היחיד [8]. חירשות שאינה תסמונתית מאופיינת בהטרוגניות גנטית עצומה ועד כה מופו מאות גנים המעורבים בחירשות מסוג זה [9]. חירשות תסמונתית (Syndromic), שבה החירשות מלווה בתחלואה נלווית, כגון עיוורון או פגיעה ניורולוגית (סבלה 1), מרכיבה את ה-30% הנותרים. בשני סוגי החירשות



שהובילה לחירשות, להבין את הפרוגנוזה, את ההסתברות לתחלואות נלוות, לחשב את הסיכוי להישנות החירשות במשפחה, ולהתאים את הטיפול והשיקום. חשוב לאבחון ולשקם את ליקוי השמיעה מוקדם על מנת לאפשר לילד לפתח כישורי תקשורת, שפה ולמידה תקינים. ניתוחי שתל השבלול הם טיפול הבחירה בילדים עם ליקוי שמיעה עצבי תחושתי בדרגה חמורה עד עמוקה. ניתוחים אלו חוללו שינוי משמעותי בחיי הילדים שנולדו חירשים ומאפשרים להם לשמוע ולפתח יכולות שפה טובות באופן שרובם אינם נזקקים עוד למסגרות החינוך המיוחד. בעתיד, חקר הגנים המעורבים בליקוי שמיעה יהווה בסיס למציאת דרכים לריפוי באמצעות טיפולים גנטיים.

חירשות גנטית בישראל - השפעת הבדיקות הגנטיות - מהמעבדה למרפאה

לקות שמיעה שאינה משוקמת בזמן עלולה לגרום לפגיעה משמעותית בהתפתחות השפתית, השכלית, הרגשית והחברתית של הילד. לנוכח הצורך באבחון מוקדם, מדינות רבות במדינות המערב הקימו מערך לסקר וסינון ילודים וילדים

בנוסף, גן אוטוזומי דומיננטי לאוטוסקלרוזיס, OTSC4, מופה לכרומוזום 16 [19]. כמו כן, נמצאו שתי מוטציות בשני גנים שונים לתסמונת אשר (USHER) מסוג 1, PCDH15 והרמונין, בקרב ילדים שאובחנו בטעות כחירשים שאינם תסמונטיים [21,20,11]. זיהוי גורם החירשות עשוי להוביל לשיפור בגישה הרפואית ובבחירה הטיפולית. בדיקות גנטיות יכולות לספק הבנה של מנגנון ההתפתחות של החירשות, ובמקרים מסוימים המידע הגנטי עוזר לצפות מה המהלך הצפוי, ואם לדוגמה מתרחשת התדרדרות בשמיעה. רמת הנזק לאוזן הפנימית משפיעה על הצלחת השיקום בעזרי שמיעה או שתל השבלול.

זיהוי המוטציות - ריצוף סאנגר וריצוף עמוק

כאשר המוטציה הגורמת לחירשות ידועה, רצוי לבדוק את כלל בני המשפחה, לקויי שמיעה ושומעים, לאבחן את הנשאים, ועל סמך הבדיקה הגנטית, ניתן לקבל ייעוץ גנטי מדויק. הריצוף הגנטי החל בשנות השבעים של המאה הקודמת, הטכניקה תוארה על ידי מדען בריטי בשם פרדריק סאנגר, אשר זכה פעמיים בפרס נובל לכימיה (בשנים 1958 ו-1980) [22]. שיטה זו, המבוססת על תגובת שרשרת של פולימראזה (PCR), מאפשרת ריצוף של מקטעי דנ"א של כמה מאות בסיסים, בעלת רגישות וסגוליות גבוהה במקרים שבהם אנו מעוניינים לבדוק בני משפחה למוטציה ידועה או במקרים שבהם אנו מעוניינים לרצף גן בודד ידוע [23]. שיטה זו אינה יעילה כאשר הגן המעורב בחירשות אינו ידוע, ויש צורך לבדוק את כל הגנים הידועים כמעורבים בחירשות או את כל הגנים בגנום, וזאת בשל משך הבדיקה ועלותה. ריצוף סאנגר של כל הגנום יכול להימשך מספר שנים בעלויות גבוהות מאוד. פרויקט הגנום האנושי שריצף גנום של אדם אחד בשיטת סאנגר ארך 13 שנים בעלות של כשלושה מיליארד דולר. כיום, עם התפתחות הטכנולוגיה, בדיקה של גנים רבים בו זמנית, או אף של הגנום כולו, מתאפשרת על ידי ריצוף עמוק (Next Generation Sequencing) אשר החל עידן חדש, עידן הגנום, אשר חולל מהפכה של ממש בעולם הגנטיקה [24]. שיטה זאת נמצאה מתאימה לשימוש קליני במטופלים בהם ידוע שליקוי השמיעה תורשתי, לפי עץ המשפחה, אך הגן המעורב בליקוי השמיעה אינו ידוע, וגם במטופלים שבהם קיים חשד לחירשות גנטית, למרות שאין בני משפחה נוספים עם ליקוי שמיעה. במקרים כאלה הריצוף העמוק מאפשר סריקה רחבה של גנים רבים [25].

מתוך שלושת מיליארד הבסיסים המרכיבים את הגנום, רק כ-3% הם גנים המקודדים לחלבונים, כ-19,000 באדם. כל גן בנוי מאינטרונים ואקסונים, כאשר החלבונים מקודדים מהאקסונים בלבד. לאורך כל הגנום יש מיליוני שינויים (וריאנטים) מאדם לאדם שאינם גורמים למחלות אלא מעורבים בשונות באוכלוסייה.

כאשר מחפשים מוטציה האחראית למחלה מסוימת, מנסים לזהות וריאנט אחד מתוך מיליונים שיש באוכלוסייה ולהוכיח שהוא הגורם למחלה הנחקרת. באמצעות ביר אינפורמטיקה מבצעים השוואה למאגר נתונים המכיל וריאנטים שכיחים הידועים כלא מעורבים במחלות, מדדים למידת השמירות באבולוציה של הוריאנט, ותוכנות חיזוי המנבאות את חומרת הנזק העלול להיגרם. בתום הליך הניפוי,

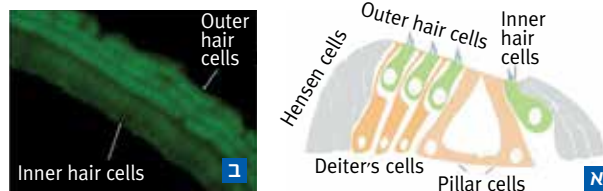
התורשה יכולה להיות אוטוזומית דומיננטית, רצסיבית, בתאחיזה לכרומוזום X או תורשה מיטוכונדרית (אימהית). אפיוני החירשות שונים אצל אנשים שונים מבחינת חומרת החירשות, אופן ההורשה, גיל התחלה וקצב ההחמרה בשמיעה. לעיתים, החירשות יכולה להיות תוצאה של הורשה גנטית המתבטאת רק לאחר חשיפה לגורם סביבתי, כפי שתואר בשילוב המוטציה המיטוכונדרית 1555 A-to-G mtDNA וחשיפה לאנטיביוטיקה מסוג האמינוגליקוזידים [10].

בקרב יהודים, ידוע על למעלה מעשרים גנים שמוטציות בהם גורמות לחירשות. הגנים השכיחים ביותר הם GJB2 בקרב יהודים מכל מדינות המוצא, ו-TMC1 בקרב יהודים ממוצא מרוקאי. הגנים המעורבים בחירשות בקרב יהודים הם גנים המעורבים בחירשות גם באוכלוסיות אחרות בעולם, אך רוב המוטציות שנמצאו בקרב יהודים הן ייחודיות לעדות מסוימות ולא נמצאו בקרב יהודים ממוצא אחר או בקרב אוכלוסיות אחרות בעולם (תרשים 2). הגן GJB2 המקודד לקונקסין 26 הוא הגן השכיח ביותר המעורב בחירשות, ומוטציות בו גורמות עד לכ-50% מכלל החירשות הגנטית באוכלוסיות מסוימות בעולם ול-27% ממקרי החירשות הגנטית בישראל [11]. בגן ידועות למעלה מ-100 מוטציות שונות, שכל אחת מהן בנפרד פוגעת בתפקוד התקין של החלבון קונקסין 26 וגורמת לליקוי שמיעה [11]. רוב המוטציות בגן הן רצסיביות, אך יש גם מוטציות דומיננטיות. באוכלוסייה היהודית, רוב המוטציות שהתגלו בגן זה הן רצסיביות, ובנוסף, התגלתה מוטציה דומיננטית אחת במשפחה ממוצא אשכנזי [12].

המוטציה הרצסיבית השכיחה ביותר נקראת c.35delG. ההערכה היא ש-2%-3% מהאוכלוסייה היהודית הכללית (בריאים ושומעים) נושאים מוטציה זאת. מוטציה אחרת שנקראת c.167delT שכיחה רק בקרב יהודים אשכנזים, שיעור של כ-5% מיהודים ממוצא אשכנזי בעלי שמיעה תקינה הם נושאים של מוטציה זו. בין הגנים הנוספים הקשורים לחירשות בקרב יהודים נמנים הגן GJB6 המקודד לחלבון קונקסין 30 [13], שחסר גדול בו גורם לחירשות רצסיבית בקרב אשכנזים, הגן SLC26A4 המקודד לפנדרין [14] ומעורב בחירשות רצסיבית; הגן POU4F3 [15] שמוטציה בו גורמת לחירשות דומיננטית; הגן POU3F4 המעורב בחירשות בתאחיזה למין [16], ומיחנים שונים המעורבים בחירשות רצסיבית ודומיננטית [17,18].

תרשים 3:

א. מבנה סכמטי של הקוכלאה, תאי השערה החיצוניים מסודרים בשלושות ומולם שורה של תאי שערה פנימיים ובסביבתם התאים התומכים. ב. תאי שיערה פנימיים (שורה בודדת - תחתונה) ותאי שערה חיצוניים (שלושה עליונה) אשר הוצאו ע"ג רקמת אפיתל סנסורי מקוכלאה של עכבר

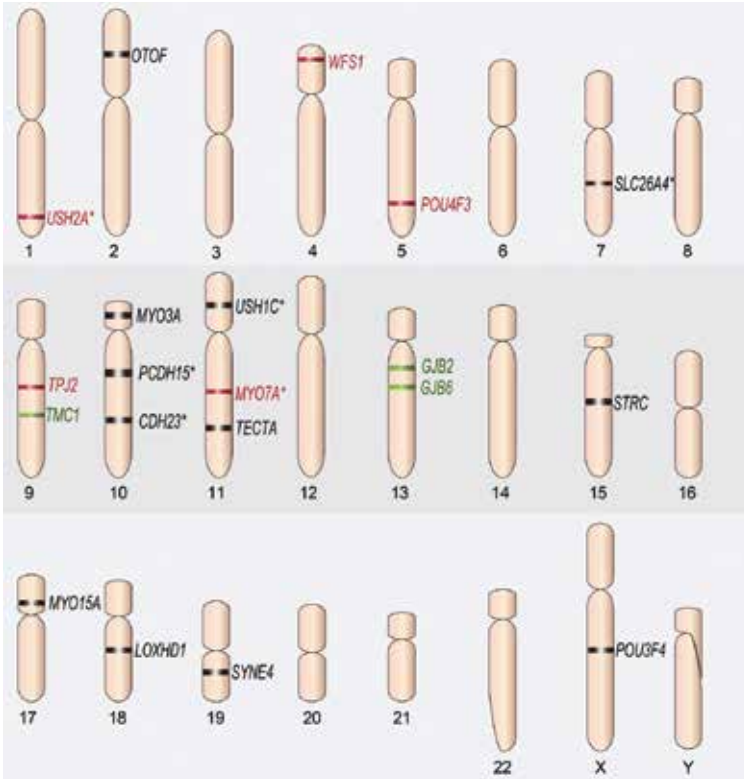


מקור: ד"ר תום בן-דב מהמעבדה של פרופ' קרן אברהם, בוצע במעבדת ג'קסון בעיר בר הארבור במדינת מיין בחודש ספטמבר 2018

תרשים 2:

מיקום הגנים המעורבים בחרשות על גבי כרומוזומים. אדום - תורשה אוטוזומית דומיננטית, שחור - תורשה אוטוזומית רצסיבית, ירוק - גנים היכולים להתבטא בתורשה אוטוזומית דומיננטית או רצסיבית. כוכבית עבור גנים הקשורים בחירשות תסמינית ולא תסמינית

— Autosomal dominant DFNA — Dominant and recessive DFNA and DFNB
 — Autosomal recessive DFNB *demonstrated in both syndromic and non-syndromic HL



שלוש מאפשרים איסוף של מידע רב לאורך דורות רבים. אוזן העכבר דומה מאוד לאוזן האדם מבחינה אנטומית ופיזיולוגית, וגנום העכבר דומה מאוד לגנום האנושי. גנים רבים הם הומולוגיים, ביניהם גנים המעורבים בשמיעה. חלק מהגנים שהתגלו כמעורבים בחירשות באדם, נחקרו מהסיבה שהיו ידועים כגנים לחירשות בעכבר. כלומר, עכברים חירשים הביאו לגילוי גנים אנושיים לחירשות מחד גיסא, ומאידך גיסא, מודלים רבים של עכברים פותחו בעקבות גילוי גנים אנושיים. מודלים אלו מאפשרים לחקור את מנגנון הפעולה של המוטציה ולהדגים את תא השערה באוזן הפנימית לאחר מות החיה (תרשים 3) [29]. מעל עשרים פרסי נובל בתחום הרפואה חולקו בזכות מחקרים שלא ניתן היה לקיימם אלמלא השימוש בעכבר כמודל גנטי.

סיכולים גנטיים

החשיבות בביצוע בדיקות גנטיות אינה רק לאבחון והערכה בנוגע להריונות עתידיים בלבד, אלא גם עבור האפשרות הטיפולית. האוזן היא מוקד מחקר ופיתוח עבור טיפולים גנטיים עבור אלו הלוקים בחירשות. במאמר של Gao וחב'

נשאר עם מספר מצומצם של וריאנטים שאת הימצאותם בודקים בבני המשפחה החירשים והיעדרם בשומעים. בהתאם לאופן ההורשה, מבוצע סיווג הווריאנט כפתוגני בהתאם לקריטריונים שנקבעו על ידי American College of Medical Genetics and Genomics/ Association for Molecular Pathology [26]. ההוכחה המכרעת שווריאנט מסוים אכן גורם לחירשות מתקבלת על ידי ניסויים במודל חיה.

מספר הווריאנטים המתקבל בתוצאות ריצוף עמוק עולה ביחס ישר לאורך הדנ"א הנבדק, ולכן בתוצר ריצוף כל שלושה מיליארד הבסיסים (Whole Genome Sequencing) מתקבל מספר עצום של וריאנטים שהפענוח שלהם בעייתי. כיוון שרוב המוטציות הידועות נמצאות באזורים המקודדים של הגנים, ניתן לצמצם את הבדיקה לריצוף כלל אקסומי (Whole Exome Sequencing). אולם גם בדיקה זאת מניבה מאות אלפי וריאנטים אותם יש לנפות.

אפשרות נוספת, מצומצמת יותר, היא לבדוק רק פאנל הכולל מספר מסוים של גנים המעורבים במחלה הנחקרת. לדוגמה, במעבדתה של פרופ' קרן אברהם יצרו הרכב של גנים לחירשות הכולל כיום 375 גנים הידועים כמעורבים בחירשות באדם ובעכבר, וגנים נוספים הידועים כמתבטאים באוזן [28,27]. בשיטה זו מתקבלים פחות וריאנטים, לעומת השיטות הקודמות, ומציאת המוטציה קלה יותר. השיטה הוכיחה את עצמה ובזמן קצר שולש מספר הגנים לחירשות באוכלוסייה היהודית. ההמלצה כיום, לגבי חירשים אצלם הגן לא ידוע, להתחיל עם ריצוף עמוק באמצעות פאנל של גנים לחירשות. אם לא מוצאים את הגן, יש סבירות גבוהה שהמוטציה נמצאת בגן שעד כה לא הוכח כמעורב בחירשות, ולכן השלב הבא יהיה ריצוף כלל אקסומי. אם גם בבדיקה זאת לא נמצאה המוטציה, מומלץ לבצע בדיקה כלל גנומית כי ייתכן שהמוטציה נמצאת באזור בקרה בגנום שאינו מקודד לחלבון.

חשוב לזכור כי בכל בדיקה גנומית נרחבת, קיים סיכוי לזיהוי ממצאים שאינם קשורים למטרה המקורית לשמה בוצעה הבדיקה. ממצאים אקראיים קיימים בכלל סוגי הבדיקות ברפואה, אולם בהתייחס למחלות גנטיות יש צורך להיות מודעים לאפשרות שבמהלך הבדיקה יימצא וריאנט גנטי שהמטופל והמטפל לא ציפו לקבלו במסגרת הבדיקה הנוכחית. ההתנהלות לגבי ממצאים אקראיים נעשית בהתאם לחוקי ועדת הלסינקי ומוסברת בטופס ההסכמה מדעת אשר עליו חותם כל מטופל.

מודל עכבר בחקר החירשות

השימוש בעכבר במעבדה החל בתחילת המאה הקודמת על ידי מדענית חובבת בשם **אייבי לטרופ** (Lathrop Abbie) אשר הקימה חנות קטנה למכירת עכברים מחוץ למרכז אקדמי בצפון מזרח ארה"ב. אותה החנות סיפקה עכברים ל-**וויליאם קאסטל** (William Castle), גנטיקאי בוגר אוניברסיטת הרווארד, לצורך זיווג חיות מאותו שגר, כדי לקבל מטען גנטי זהה בדור הבא, וכך בשנת 1929 החלה לפעול מעבדת ג'קסון (The Jackson Laboratory AKA JAX) שהפכה למרכז מצוינות עולמי בתחום הגנטיקה. לשימוש בעכבר כמודל לחירשות יתרונות רבים – בגרות מינית בגיל 4-6 שבועות, משך היריון קצר של עד שלושה שבועות ותוחלת חיים של שנתיים עד

לאבחון מולקולארי של כל חולה פותחת הזדמנות לטיפולים המותאמים אישית לכל מטופל וסוללת את הדרך לטיפולים גנטיים בעתיד¹.

מחברת מכותבת: קרן ב' אברהם

המחלקה לגנטיקה מולקולארית של האדם ולביוכימיה הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב טלפון: 03-6406642, 03-6409360 פקס: karen@tauex.ac.il דוא"ל:

¹מידע נוסף על גנים המעורבים בחירשות ניתן למצוא באתרים הבאים:
Hereditary Hearing Loss Homepage: <http://hereditaryhearingloss.org>
Deafness Variation Database: <http://deafnessvariationdatabase.org/>
Karen Avraham's Laboratory: <http://www.tau.ac.il/~karena>
National Institute of Deafness and Other Communication Disorders: <http://www.nidcd.nih.gov>

[30] אשר פורסם בכתב העת Nature, דווח על הצלחה בשימור שמיעה על ידי הזרקת טיפול גנטי לעכברים הנושאים מוטציה ב-TMC1, החוקרים דיווחו על שיפור ברישום פוטנציאליים מעצב השמע וגזע המוח (ABR), שיפור ברפלקס האקוסטי וכן הודגמה הישרדות גבוהה של תאי שיערה בבדיקות אימונוהיסטוכימיות [30].

לסיכום

בכל מקרה של חשד למחלה מונוגנית בפרט או בקרב קרובי משפחה, מומלץ לבצע אבחון מולקולארי גנטי לאחר קביעת אבחנה רפואית ולתת ייעוץ גנטי כמקובל [23]. בעבר, האבחון הגנטי היה מוגבל למספר גנים בודדים בבדיקת סנגר. הטכניקה החדשה של ריצוף עמוק כוללת בדיקות הרכב גנטי של מספר גנים גדול או בדיקות רצף כלל אקסומי או כלל גנומי. הטכניקה שנסקרה במאמר זה מיעלת את הליך האבחון ומחילה אותו באופן משמעותי. האפשרות

ביבליוגרפיה

- World Health Organization, <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>. Accessed Nov. 4, 2018.
- Smith JH, Bale Jr. JF, White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 2005; 385 (9462):879-90.
- Estivill X, Fortina P, Surrey S, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998; 35 (9500):394-8.
- Jaber L, Halpern GJ, Shohat M. The impact of consanguinity worldwide. *Community Genet.* 1998; 1 (1):12-7.
- Friedman TB, Griffith AJ. Human nonsyndromic sensorineural deafness. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2003; 4:341-402.
- Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013; 98 (6):236-8.
- חוזר חטיבת הרפואה, סיקור שמיעה לילודים, סימוכין 33/2009 פורסם ביום ה-17 במאי 2018
- Koffler T, Ushakov K, Avraham KB. Genetics of Hearing Loss: Syndromic. *Otolaryngol Clin North Am* 2015; 48 (6):1041-61.
- Duman D. Autosomal recessive nonsyndromic deafness genes: a review. *Front Biosci* 2012; 17 (7):2213.
- Usami S, Abe S, Kasai M, et al. Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 1997; 107 (4):483-90.
- Brownstein Z, Avraham KB. Deafness genes in Israel: Implications for diagnostics in the clinic. *Pediatr Res* 2009; 66 (2):128-34.
- Sokolov M, Brownstein Z, Frydman M, Avraham KB. Apparent phenotypic anticipation in autosomal dominant connexin 26 deafness. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2014; 25 (3):289-92.
- Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, et al. Prevalence and Evolutionary Origins of the del(GJB6-D13S1830) Mutation in the DFNB1 Locus in Hearing-Impaired Subjects: a Multicenter Study. *Am J Hum Genet* 2003; 73 (6):1452-8.
- Brownstein ZN, Dror AA, Gilony D, Migirov L, Hirschberg K, Avraham KB. A novel SLC26A4 (PDS) deafness mutation retained in the endoplasmic reticulum. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* 2008; 134 (4):403-7.
- Vahava O, Morell R, Lynch ED, et al. Mutation in transcription factor POU4F3 associated with inherited progressive hearing loss in humans. *Science* 1998; 279 (5358):1950-4.
- Parzefall T, Shivatzki S, Lenz DR, et al. Cytoplasmic mislocalization of POU3F4 due to novel mutations leads to deafness in humans and mice. *Hum Mutat* 2013; 34 (8):1102-10.
- Walsh T, Walsh V, Vreugde S, et al. From flies' eyes to our ears: Mutations in a human class III myosin cause progressive nonsyndromic hearing loss DFNB30. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99 (11):7518-23.
- Behar DM, Davidov B, Brownstein Z, Ben-Yosef T, Avraham KB, Shohat M. The Many Faces of Sensorineural Hearing Loss: One Founder and Two Novel Mutations Affecting One Family of Mixed Jewish Ancestry. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 18 (2):123-6.
- Brownstein Z, Goldfarb A, Levi H, Frydman M, Avraham KB. Chromosomal mapping and phenotypic characterization of hereditary otosclerosis linked to the OTSC4 locus. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* 2006; 132 (4):416-24.
- Ben-Yosef T, Ness SL, Madeo AC, et al. A mutation of PCDH15 among Ashkenazi Jews with the type 1 Usher syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 (17):1664-70.
- Brownstein Z, Ben-Yosef T, Dagan O, et al. The R245X

mutation of PCDH15 in Ashkenazi Jewish children diagnosed with nonsyndromic hearing loss foreshadows retinitis pigmentosa. *Pediatr Res* 2004; 55 (6):995-1000.

22. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci* 1977; 24:104-8.

23. לינה באסל, שי בן שחר, אפרת לוי-להד אר. אבחון מולקולארי של מחלות מונוגניות לאחר הלידה (בילדים ומבוגרים). נייר עמדה - ההסתדרות הרפואית בישראל - המכון לאיכות ברפואה 2016; (יולי): 1-8.

24. Margulies M, Egholm M, Altman WE, et al. Genome Sequencing in Open Microfabricated High Density Picolitre Reactors. *Nature* 2005; 437 (7057).

25. Shearer AE, Smith RJH. Massively Parallel Sequencing for Genetic Diagnosis of Hearing Loss. *Otolaryngol Neck Surg* 2015; 153 (2):175-82.

26. Oza AM, Distefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. *Hum Mutat* 2018; 39 (11):1593-1613.

27. Brownstein Z, Friedman LM, Shahin H, et al. Targeted genomic capture and massively parallel sequencing to identify genes for hereditary hearing loss in middle eastern families. *Genome Biol* 2011; 12 (9):R89.

28. Brownstein Z, Abu-Rayyan A, Karfunkel-Doron D, et al. Novel myosin mutations for hereditary hearing loss revealed by targeted genomic capture and massively parallel sequencing. *Eur J Hum Genet* 2014; 22 (6):768-75.

29. Ohlemiller KK, Jones SM, Johnson KR. Application of Mouse Models to Research in Hearing and Balance. *JARO - J Assoc Res Otolaryngol* 2016; 17 (6):493-523.

30. Gao X, Tao Y, Lamas V, et al. Treatment of autosomal dominant hearing loss by in vivo delivery of genome editing agents. *Nature* 2018; 553 (7687):217-21.

כרוניקה

תה מצמח ארטמזיה גרם לדלקת כבד



נוכחות של ארטאנואין B, דאוקסי ארטמיזין, קמפר וסקופולטין. בדיקת גנטית לא הצביעה על רקע של מועדות למחלת כבד. **רופטר-רפילדו** וחב' שדיווחו על פרשת חולה זו, מאמינים שתה ארטמזיה אינו יעיל במניעת מלריה, ויש לו פוטנציאל סיכון ללקות בדלקת כבד. הם אינם ממליצים לצרוך מוצר זה (*Frontiers Med* 2019;6:article 221).

איתן ישראלי

צריכת מוצרי "טבעיים" וביניהם תמציות של צמחים ותה צמחים, גוברת בציבור הרחב, כולל כתחליף או כתוספת לתרופות מאושרות. אזרח באזל ששהה באתיופיה, צרך שם כ-48 גרם אבקת הצמח ארטמזיה אנואה, שתמציתו מקובלת למניעת מלריה. האיש הגיע לבית חולים בעירו לאחר שלקה בדלקת כבד (כולסטטיס). ערכי בילירובין בדמו היו גבוהים מאד (186 מיקרו מול לליטר). בדיקת שאריות האבקה שרכש דרך המרשתת (אינטרנט), גילו

כרוניקה

ניסוי בתרכיב נגד שחפת מציג תוצאות מבטיחות



קיבלו לפחות זריקה אחת של תרכיב או אינבו, ו-3330 איש קיבלו שתי מנות תרכיב. שיעור מחלת הריאות בקרב מקבלי התרכיב היה 0.3 מקרים ל-100 שנות אדם ובקבוצת האינבו 0.6. יעילות התרכיב לאחר שלוש שנים הייתה 49.7%. בקרב מקבלי התרכיב, ריכוזי הנוגדנים הסגוליים ל-M72 ושכיחות תאי T מטיפוס CD4+ עלו לאחר הזריקה הראשונה, ונשארו ברמה זו בכל זמן המעקב. שיעורי השפעות לוואי קשות, מחלות הקשורות למערכת החיסון ומקרי מוות, היו דומים בקרב שתי הקבוצות (NEJM 2019;381:2429).

איתן ישראלי

תרכיב חדש הנחשב כמועמד מתאים למניעת שחפת, נמצא בניסויים כבר מספר שנים. התרכיב נקרא M72/AS01, מיוצר על ידי חברת GSK וכולל חלבון מהוונדס עם שני אנטיגנים (Mtb39A (Mtb 39A) שמקורם בחיידק השחפת, וכן חומר ממריץ (אדז'ובנט) AS 01 המכיל MPL וספונין. ממצאים מנייתוח הניסויים עד כה קבעו כי באנשים מודבקים בחיידק השחפת, התרכיב סיפק הגנה של 54% נגד מחלת שחפת ריאתית. טיטי וחב' דיווחו לאחרונה על הממצאים לאחר שלוש שנים של מעקב, מהביטים של יעילות, בטיחות ואימונוגניות. 3,573 איש