

Kuulmislangus – konneksiin 26 (GJB2) geeni c.35delG ja p.M34T mutatsioonid, GJB2 geeni kodeeriva ala mutatsioonid, kuulmislangusega seotud mutatsioonid APEX geenikiibil

Geneetikakeskus, molekulaardiagnostika, tel. 731 9489
www.kliinikum.ee/geneetikakeskus

Kaasasündinud või lapseas väljakujunevat kurtust esineb keskmiselt 1 lapsel 1000-st, millest pooltel juhtudel on tegemist päriliku defektiga. Pärilikest kuulmislangustest vaid viiendiku moodustab sündroomne (kahjustus hõlmab ka teisi organeid) haigusvorm ja 80% mittesündroomne haigusvorm, mille korral on kahjustatud vaid sisekõrv. Mittesündroomne kuulmislangus on päranduvuselt väga heterogeenne: 80% on autosoom-retsessiivset (AR) tüüpi, 20% on autosoom-dominantset tüüpi, 1–2% X-liitelise pärandumistüübiga ning mitokondriaalset tüüpi kurtused.

Enamus (60–80%) autosoom-retsessiivset tüüpi mittesündroomsest kuulmislangusest on põhjustatud muutustest GJB2 ehk konneksiin 26 geenis ([OMIM*121011](#)). Eestis on varase algusega kuulmislangusega lastest 43%-l muutus GJB2 geenis.

Konneksiin 26 geeni kõige sagedasemaks muutuseks on mutatsioon c.35delG (80% GJB2 mutantsetest alleelidest), teiste muutuste sagedused jäävad 1–2% piiresse või on kirjeldatud üksikjuhtudena. Kuulmispuue võib c.35delG homosügootse mutatsiooniga patsientidel varieeruda mõõdukast kuni sügava kuulmislanguseni ning kuulmislanguse aste võib erineda ka ühe pere piires. Eestis on uuritud c.35delG kandlust üldpopulatsioonis (üks c.35delG kandja 22 inimese kohta).

Lisaks GJB2 geenile on mittesündroomse kuulmislangusega seotud ka teised konneksiini perekonna geenid GJB3, GJB6, prestiini geen (SLC26A5), TMC1, KCNQ4, MYO15A, MYO7A ja pendriini geen (SLC26A4) ning mitokondriaalse DNA muutused. Pendriini geeni muutused põhjustavad Pendred'i sündroomi (PDS; [OMIM#274600](#)) ning autosoom-retsessiivset mittesündroomset kuulmislangust DFNB4 ([OMIM#600791](#)).

APEX geenikiibil uuritakse kokku u 200 erinevat mutatsiooni. Leitud muutused kontrollitakse sekveneerimise teel, c.35delG mutatsiooni leid kontrollitakse polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) ja restriksioonianalüüsi abil.

Uuritavad muutused

- GJB2 geeni põhimutatsioon c.35delG;
- GJB2 geeni mutatsioon p.M34T;
- GJB2 geeni kodeeriva ala mutatsioonide sekveneerimine;
- kuulmislangusega seotud mutatsioonid APEX geenikiibil: GJB2 geenis 140 mutatsiooni, GJB3 geenis 5 mutatsiooni, GJB6 geenis 4 mutatsiooni, s.h del(GJB6-D13S1830) ja del(GJB6-D13S1854), mitokondriaalse DNA 5 mutatsiooni, prestiini geenis 1 mutatsioon ja pendriini geenis 77 mutatsiooni, MYO15A 6, MYO7A 4 KCNQ4 3 ja TMC 1. Kokku 246 positsiooni.

Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

Analüüsi tellimisel tuleb kasutada Kuulmislangusega seotud mutatsioonide analüüsi saatelehte.

Katsuti	Veri: K2E/K3E-katsuti (lilla kork) Koetükid: steriilne katsuti (1,5 mL või suurem)
Analüüsitav kogus	4–10 mL (täiskasvanud) 2–5 mL (lapsed)
Säilivus	Veri +4 °C juures kuni üks nädal. NB! Mitte külmutada!

Teiste uuringumaterjalide osas konsulteerida geneetikakeskuse arstidega. Prenataalse diagnostika puhul on uuritavaks materjaliks amnionirakkude kultuur või koorionikude ning enne uuringumaterjali saatmist geneetikakeskusse tuleb sellest ette teatada.

Prenataalse diagnostika korral tuleb lisaks välistada koorioni- ja amnionirakkude kontaminatsioon ema materjaliga.

Vt Koorioni- ja amnionirakkude kontaminatsioon ema materjaliga.

Analüüsi tegemise aeg: tööpäeviti, c.35delG ja p.M34T analüüsi valmimisaeg 2–3 nädalat alates laborisse saabumise kuupäevast; APEX analüüsil ning GJB2 geeni kodeeriva ala sekveneerimisel kuni kaks kuud alates laborisse saabumise kuupäevast.

Analüüsimeetod

- c.35delG ja p.M34T – polümeraasi ahelreaktsioon (PCR), restriksioonianalüüs, agarosgeel-elektroforees;
- teised kuulmislangusega seotud mutatsioonid – PCR ning, mutatsioonide detekteerimine APEX meetodil (APEX – *arrayed primer extension*, AS Asper Biotech);
- GJB2 geeni kodeeriva ala mutatsioonid – PCR ja sekveneerimine.

Vastuse vorm

Genotüüp ja interpretatsioon.

Näidustus

Kuulmislanguse diferentsiaaldiagnostika, Pendred'i sündroomi diagnostika.

Tiina Kahre