

Univerzitet u Beogradu  
Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju

V međunarodni naučni skup  
Zlatibor 24-27. septembar 2011.

University of Belgrade  
Faculty of Special Education and Rehabilitation

5<sup>th</sup> International Scientific Conference  
Zlatibor 24-27. September 2011.

SPECIJALNA EDUKACIJA  
I REHABILITACIJA *danas*  
SPECIAL EDUCATION AND REHABILITATION *today*

*zbornik radova*  
*proceedings*



UNIVERZITET U BEOGRADU  
FAKULTET ZA SPECIJALNU EDUKACIJU I REHABILITACIJU

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF SPECIAL EDUCATION AND REHABILITATION

V međunarodni naučni skup  
**SPECIJALNA EDUKACIJA I  
REHABILITACIJA DANAS**

Zlatibor, 24-27. septembar 2011.

The Fifth International Scientific Conference  
**SPECIAL EDUCATION AND  
REHABILITATION TODAY**

Zlatibor, September, 24-27. 2011.

**Zbornik radova  
Proceedings**

Beograd, 2011.

Belgrade, 2011

SPECIJALNA EDUKACIJA I REHABILITACIJA DANAS  
SPECIAL EDUCATION AND REHABILITATION TODAY

Zbornik radova  
Proceedings

V međunarodni naučni skup  
The Fifth International Scientific Conference  
Zlatibor, 24-27. septembar 2011.

Izdavač/Publisher:

Univerzitet u Beogradu, Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju  
University of Belgrade, Faculty of Special Education and Rehabilitation  
Visokog Stevana 2, 11 000 Beograd  
[www.fasper.bg.ac.rs](http://www.fasper.bg.ac.rs)

Za izdavača/For publisher:

Prof. dr Jasmina Kovačević, dekan

Urednici:

Prof. dr Nenad Glumbić, Doc. dr Vesna Vučinić

Štampa/Printing:

AKADEMIJA

Beograd

Tiraž/Circulation: 300

ISBN

## GENETIČKI ASPEKT OŠTEĆENJA SLUHA

Dragan Ninković, Jasmina Maksić  
Univerzitet u Beogradu, Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju

*Razvoj slušnog aparata je veoma složen proces koga uslovljava međusobno delovanje genomskog programa tj. genetičkih instrukcija za anatomo-funkcionalno strukturiranje aparata čula sluha i faktora sredine, koji ga omogućavaju i usmeravaju u toku embrionalnog, fetalnog i nakon toga tokom postnatalnog razvoja. Greške ili deficijencije, i štetno faktorsko delovanje jednog i/ili drugog, iskazuje se u kompleksu oštećenja sluha. Najčešći uzročni faktori potiču iz genoma, genetičke strukture individue. Procenjeno je da više od 50% svih vrsta gubitaka sluha ima substancijalno genetičku komponentu. Oštećenje sluha, kao najčešći senzorni poremećaj, genetički je vrlo heterogen. Mapiranja i identifikacija gena sa osobenim ulogama u razvoju struktura i funkcija ovog čula, podvrgnuta DNK probama, metodama direktne ili indirektno detekcije mutacija – signiraju vezu greške i oštećenja. Više stotina gena je otkriveno u mehanizmu razvoja slušnog aparata i njegove funkcije. Jedni su odgovorni svojom aktivnošću za jasno prepoznate komponente strukture i funkcije čula, drugi – preko enkodiranih proteina sadejstvuju, od modifikacija, sinteze regulatora transkripcije drugih gena, faktora rasta i dr. Identifikovani su i neki geni koji uzrokuju dominantne i recesivne oblike sindromske i/ili nesindromske gluvoće, što je u kliničkoj genetici već u domenu moguće detekcije nosioca genetičkog opterećenja, prenatalnog nalaza i predmet genetičkog savetovališta. Skrining novorođenčadi na slušna oštećenja dao je nedvosmisleno veliki učinak, od rane detekcije i tretmana, uz brzi napredak genetike slušnih oštećenja – svrsishodnijim pristupom, prekoncepcijskoj i prenatalnoj dijagnostici, promenom kliničkog pristupa u obradi i lečenju tih oštećenja.*

**Ključne reči:** gluvoća, genetički uzroci, slušni skrining novorođenčadi, genetičko savetovanje

### UVOD

Oštećenje sluha je najčešći senzorni poremećaj kod ljudi. Pojava kongenitalnog oštećenja sluha je u najmanje 1/1000 živorođene dece. Oko polovine gluvoća, pa i više, je nasledno, od čega se trećina javlja u sklopu različitih sindroma (sindromska gluvoća), a u dve trećine slučajeva gluvoća je i jedini simptom (nesindromska gluvoća). Zbog kompleksnosti slušnog mehanizma, nije iznenađujuće da gluvoća može biti rezultat širokog varijeteta genski determinisanih abnormalnosti.

Naslednost i varijabilnost su neodvojivi, pri čemu se varijabilnost ne ograničava na očekivane genetičke poremećaje već je produbljena prodornošću gena, ekspresijom, plejotropijom, anticipacijom. Kod složenog slušnog mehanizma prisutan je, više kao pravilo nego kao izuzetak, princip genetičke heterogenosti.

Genetička heterogenost je: a) alelna, ishodišno sa istog gena (jednog ili oba alela) uzrokovana različitim tipovima mutacija sa posledično teško diferencirajućim fenotipskim manifestacijama, i b) lokusna (nealelna) – alteracijama (mutacijama) različitih genskih mesta (lokusa i hromozoma), a sa sličnim fenotipskim svojstvima bolesti.

Otuda u kliničkoj praksi i problem planiranja potomstva prema nasleđivanju oštećenja sluha, od za to fenotipski zdravih roditelja, u slučajevima jednog ili oba gluva roditelja, po-

sebnu zbog velikog broja različitih oblika autozomno recesivne gluvoće (AR) i kada više od 10% opšte populacije čine *heterozigotni nosioci nekog mutantnog alela* (jednog od dva) datog gena.

## GENETIČKA OŠTEĆENJA SLUHA

U heterogenoj etiologiji oštećenja sluha, genetički uzroci čine oko 50%. Utvrđeno je da je u razvoju slušnog aparata i održavanju funkcije sluha uključeno više stotina gena (Friedman & Griffith, 2003). Takođe, identifikovani su geni odgovorni za anatomsko-fiziološko struktuiranje slušnog aparata, a direktnim detekcijama genskih mutacija data je mogućnost utvrđivanja oštećenja sluha, uspostavljanjem korelata: genotip - fenotip. S obzirom na etiologiju oštećenja sluha razvrstavamo ih kao sindromska ili nesindromska.

### *Sindromska oštećenja sluha*

Utvrđeno je više od 400 sindroma kod kojih je u kompleksu simptoma prisutno i oštećenje sluha, bilo konduktivno, sensorineuralno ili kombinovano. Mnogi od njih su vrlo retki.

Sindromsko oštećenje sluha je deo prezentacije kliničkog entiteta koji se manifestuje karakterističnim obrascem simptoma, u sklopu kojeg se pored oštećenja sluha obično nalaze pridružene kraniofacijalne deformacije, više ili manje karakteristične dismorfične crte, koštane displazije i dizostoze, defekti pigmentacije, poremećaji funkcije pojedinih organa i organskih sistema.

Etiologija ovih poremećaja je veoma heterogena. Deo sindroma je uzrokovan hromozomskim aberacijama, deo je monogenski, a deo nema jasan nasledni uzrok, nego je posledica najčešće multifaktorski uzrokovanih poremećaja embrionalnog razvoja.

Geni koji su patogenetski uključeni u nastanak gluvoće u sklopu pojedinih sindroma kodiraju različite molekule kao što su enzimi, transkripcijski faktori (MITF, PAKS3, SOKS10, EIA1, EIA4), razne komponente građe ćelije (MIO7A), te delove ekstracelularnog matriksa (USHA2, COL2A1, COL2A2) ili intercelularnih kanala koji omogućavaju homeostazu (KCNK1, KCNE1).

### *Nesindromska oštećenja sluha*

Oko dve trećine naslednih oblika gluvoće nalazi se kao izolovan simptom. Oko 85% nesindromskih slušnih oštećenja nasleđuje se autozomno recesivno, 15% autozomno dominantno, 2% polno vezano, manje od 1% uslovljeno je mutacijama mitohondrijskog genoma, pa se nasleđuje tzv. mitohondrijskim (citoplazmatsko, maternalnim) tipom nasleđivanja.

Sve je veći broj identifikovanih gena i kod nesindromskog, monogenski naslednog oštećenja sluha. U analizi i prepoznavanju monogenskog učinka pridodaje se ranije navedena genetička heterogenost.

Proučavanje gena uključenih u etiologiju slušnog oštećenja ukazuje na velike varijabilnosti. Isti geni mogu uzrokovati sindromsko i nesindromsko oštećenje sluha (MIO7A, PDS, VFS1, CDH23, COL11A2), a mutacije u jednom genu mogu uzrokovati i recesivne i dominantne oblike nesindromskog oštećenja sluha (GJB2, TECT, MIO7A).

Autozomno recesivni oblici gluvoće su obično teži i prelingvalni, dijagnostikuju se pre razvoja govora, autozomno dominantni su blaži, postlingvalni i progresivni.

Uz ovaj opšti obrazac utvrđena su odstupanja, kao : da neki recesivni geni uzrokuju gluvoću koja se javlja i kasnije (DFNB2 - MYO-7A; DFNB16 - STRC ; DFNB8 - TMPRSS3) a neki dominantni, gluvoću koja se javlja ranije, u prelingvalnoj fazi (DFNA3 i DFNA8/12).

Tako je utvrđeno, da su različite mutacije u samo jednom lokusu (alelna heterogenost) uzrok čak polovine svih autozomno recesivno naslednih nesindromskih oštećenja sluha (Zelante et al. 1997). Naime, gen DFNB1 na lokusu 13q12 (GJB2 – gap junction protein B) kodira protein connexin 26 koji je sastavni deo intercelularnih veza, tj. međućelijskih kanala koji se sastoje od dva connexona (oni iz 6 subjedinica connexina). Mehanizam: na zvučnu stimulaciju čulnih ćelija sa dlačicama ove veze ostvaruju recikliranje jona K od baze trepljastih ćelija preko potpornih ćelija i fibroblasta do strije vaskularis, odakle se posebnim kanalima jon K izbacuje ponovo u endolimfu. Bez recikliranja jona K, njegov višak oštećuje funkciju ćelija sa dlačicama koje su svojom bazom uronjene u perilimfu. Znači, mutacije u genu za connexin 26 dovode do poremećaja međućelijske komunikacije preko navedenih intercelularnih veza preoblikovanjem hemikanala i transporta protein (Thonisen et al. 2002).

Opisano je više od sto vrsta mutacija u genu GJB2, od kojih je najčešća del35G. Mutacija gena GJB2 na oba alela vezana je za prelingvalni gubitak sluha, trećina je sa progresivnim tokom, a heterozigoti mogu imati varijabilne kliničke slike oštećenog sluha. Gluvoća uzrokovana mutacijama u genu GJB2 nije povezana sa poremećajima vestibularne funkcije. Kodirajući domen gena GJB2 je mali i pogodan za analizu.

Mutacije gena OTOF uzrokuje auditornu neuropatiju, u kojoj je funkcionalan slušni put sve do unutrašnjih ćelija sa dlačicama, a oštećenje nastupa proksimalno. Deca sa ovim oštećenjem zaostaju u razvoju govora neproporcionalno stepenu slušnog oštećenja. Objasnjava se ulogom proteina otoferlina u membranskom transportu, aktiviranim povećanom lokalnom koncentracijom jona Ca<sup>++</sup>.

Proteini, produkti gena, održavaju ćelijske strukture poput ćelija sa dlačicama i funkciju stereocilija. Gen MYO7A (enkodira protein myosin 7a), mutacijom može usloviti dezorganizaciju snopića senzornih ćelija, uslovljavajući gluvoću DFNA11 i DFNB2. I u ovom genu identifikovano je više od stotinu vrsta mutacija. Takođe, gen STRC enkodirajući protein *stereocilin* strukturira površine ćelija na mestu vezivanja za snopić dlaka, ili čini integralni deo stereocilija. Mutacije na ovom genu uzrokuju gluvoću DFNB16.

Gen TECTA kodira protein tectorin, kao sastavni deo pokrovne membrane unutrašnjeg uha. Mutacije u ovom genu uzrokuju prelingvalno, neprogresivno oštećenje sluha na srednjim frekvencijama (DFNA8/DFNA12), a u homozigotnom stanju nosioca i tešku naslednu gluvoću DFNB21.

Geni koji proizvode proteine, transkripcione faktore, upravljaju ekspresijom drugih gena. Iz te grupe je i gen POU4F3 sa aktivnošću u diferencijaciji i održavanju unutarnjih ćelija sa dlačicama. Mutacije tog gena uzrokuju progresivnu gluvoću (DFNA15).

Geni mitohondrijske DNK uzrokuju oštećenja sluha obično u detinjstvu, zahvataju više frekvencije i često su progresivnog karaktera. Mutacija na identifikovanom genu kao 12SrRNK, označena A1555—G, ne samo što uzrokuje nesindromsku gluvoću, nego i nosioce mutacije čini preosetljivim na ototoksično dejstvo aminoglikozida.

## SCREENING

Neonatalni (novorođenački) skrining je metod ranog utvrđivanja rizika za pojavu pojedinih oboljenja tj. rane dijagnostike već na rođenju (u porodilištu). Američki Centar za kontrolu bolesti i prevenciju je 2003. godine naglasio potrebu za primarnom i sekundarnom prevencijom oštećenja sluha, uključujući i neonatni skrining. Ova institucija publikovala je priručnik koji daje uputstva za rano identifikovanje i sprovođenje nastavnih programa (EH-DI; programi za ranu identifikaciju, intervenciju, edukaciju).

Rezultat primene ovog programa u U.S. je da skoro 90% novorođenih prolazi proveru sluha (uz lažno negativne rezultate u manje od 5% slučajeva), (Flynn et al., 2004). Sprovo-

đenje skrininga tj. rane identifikacije oštećenja i ranog tretmana gluve dece je više nego opravdano postignutim uspehom (Yoshinaga-Itano, 2004). Takođe, korišćenje osušenih krvnih kapi za implementaciju screeninga pokazalo se efikasnim za GJB2 i GJB6 mutacije (Bathelier et al., 2004). I kao vrlo značajno, neonatalni skrining i genetička testiranja na gubitak sluha dobro su prihvaćeni među gluvim, nagluvim, kao i populaciji sa normalnim sluhom (Taneja et al., 2004).

Korist screening programa je velika i nudi mogućnost ranog otkrivanja oštećenja, identifikovanja mutacije, planiranja daljeg tretmana deteta i genetskog savetovanja parova za naredno potomstvo. Međutim, ostala su otvorena pitanja u pogledu svrsishodno najboljeg mehanizma za proveravanje velikog broja novorođenih.

Uprkos uspesima, zemlje u razvoju suočile su se sa brojnim problemima i ograničenjima u implementaciji neonatalnog slušnog screeninga.

## GENETIČKO SAVETOVANJE I PRENATALNA DIJAGNOZA

Kod davanja genetskog saveta od velikog značaja je medicinska istorija, iako može sadržati netačnosti i pojedinačne slučajeve slučajnog gubitka sluha, nepovezane sa dijagnozom pacijenta. Čak i ukoliko je familijarna istorija pozitivna, gubitak sluha može se pripisati različitim negenetskim okolnostima kao što je trauma, groznica, maternalna rubela, ili meningitis. Isto tako, stanja koja se kasno pojave često izbegnu detekciju ili preciznu dijagnozu. I na posletku, kulturalna građa zajednice gluvih u mnogome se razlikuje, i u celosti je slabo shvaćena čak i od strane savetnika (Arnos et al., 1992).

Tačnost genetičkog savetovanja zavisi od tačnosti dijagnoze. U prisustvu čiste mendelijanske dijagnoze, udeo rizika je relativno jasan. Međutim, u mnoštvu slučajeva ne može se postaviti precizna dijagnoza i moraju se koristiti brojke empirijskog rizika. Na primer, kada se rodi prvo gluvo dete u porodici sa negativnom istorijom gluvoće, empirijski ponovljeni rizik iznosi oko 10% što utiče na ponovljeni rizik od 25% ukoliko je nasleđe AR ili je blizu nule ukoliko pretstavlja sporadičan slučaj usled nove mutacije (Fraser, 1976).

Slično tome, empirijski rizik kod porodice sa oba gluva roditelja iznosi 10%, ali utiče da rizik bude od 100% ako oba roditelja imaju istu vrstu AR gluvoće, pa do 0% ako imaju različite tipove AR gluvoće, uz mnoštvo posrednih rizika iz različitih naslednih tipova. Empirijski rizik kod porodica sa samo jednim gluvim roditeljem je oko 5%.

Ili, kada oba roditelja normalnog sluha imaju oba gluva dečaka, postavlja se pitanje da li je naslednost X-povezana i da li bi prenatalno određivanje pola bilo od koristi. Ipak, veća je verovatnoća da je u pitanju AR model, zato što je AR gluvoća znatno zastupljenija. Kako je connexin 26 mutacija najčešći uzrok AR gluvoće, molekularna testiranja pokazala su se od pomoći u određivanju stope rizika u velikom broju ovih slučajeva.

Molekularni testing putem analize direktne mutacije može se koristiti u onim slučajevima kod kojih je identifikovan tačan gen defekta, kao kod nekih slučajeva Alportovog i Waardenburgovog sy. Prenatalni testovi su mogući kod nekih slučajeva sindromske i nesindromske gluvoće. U idealnim uslovima, evaluacija članova porodice trebalo bi da se izvrši pre koncepcije, tj. trudnoće.

## ZAKLJUČAK

Oštećenje sluha, kao najčešći senzorni poremećaj, genetički je veoma heterogen. U osnovi oštećenja može biti hromozomska ili genska mutacija, multifaktorijalni poremećaj embrionalnog razvoja (pri čemu spoljni faktori igraju važnu ulogu), ili uzrok ostaje nepoznat. Kako je mutacija GJB2 gena odgovorna za skoro 70% AR oblika nesindromskog

oštećenja sluha, to bi rana detekcija – već u neonatalnom periodu, značajno unapredila lečenje i genetsko savetovanje porodica sa oštećenjem sluha.

## LITERATURA

1. Abdelhak, S., Kalatzis, V., Heilig, R., et al. (1997). A human homologue of the *Drosophila* eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet* 15 157-164.
2. Abe, S., Katagiri, T., Saito-Hisaminato, A., et al. (2003). Identification of CRYM as a candidate responsible for nonsyndromic deafness, through cDNA microarray analysis of human cochlear and vestibular tissues. *Am J Hum Genet* 72:73-82.
3. Bode, C. & Wolfrum, U. (2003). Caspase-3 inhibitor reduces apoptotic photoreceptor cell death during inherited retinal degeneration in tubby mice. *Mol Vis* 9:144-150 (Epub).
4. Barišić, I., Sansović, I., Knežević, J., i sar. (2004). Genetički uzroci oštećenja sluha. *Pediatr Croat* 48 (Supl1):123-130.
5. Bathelier, C., Francois, M., Lucotte, G., (2004). Neonatal Detection of the 35delG mutation of the GBJ2 gene in families at risk for deafness. *Genet Couns* 15:61-66.
6. Centers for Disease Control and Prevention (2004). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment – United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:57-59.
7. Falk, R.E., Honrubia, D., Fischel-Godsian (2007). Hereditary Hearing Loss and Deafness In Rimoin LD. ed. *MEDICAL GENETICS*, V edith, 3265-3302.
8. Flynn, M., Austin, N., Flynn, T.S., et al. (2004). Universal newborn hearing screening introduced to NICU infants in Canterbury Province, New Zealand. *N Z Med J* 117:U1183.
9. Fraser, G.R. (1976). *The Causes of Profound Deafness in Childhood*. John Hopkins University Press, Baltimore.
10. Friedman, T.B., Griffith, A.J. (2003). Human nonsyndromic sensorineural deafness. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 4:341-402.
11. Izmikawa, M., Minoda, R., Kawamoto, K., et al. (2005). Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh 1 gene therapy in deaf mammals. *Nat Med* 11:271-276.
12. Luntz, M., Balkany, T., Hodges, A., et al. (1997). Cochlear implants in children with congenital inner ear malformations. *Erch Otolaryngol* 123:974-977.
13. Nadol, J.B. & Eddington, D.K. (1988). Treatment of sensorineural hearing loss by cochlear implantation. *Anny Rev Med* 39:491-502.
14. Noben-Trauth, K., Zheng, Q.Y., Johnson, K.R. (2003). Association of cadherin 23 with polygenic inheritance and genetic modification of sensorineural hearing loss. *Nat Genet* 35:21-30.
15. Neill, C., O Donoghue, G.M., Archbold, S.M., et al. (2000). A cost-utility analysis of pediatric cochlear implantation. *Laryngoscope* 110:156-160.
16. Preciado, D.A., Lim, L.H., Cohen, A.P., et al. (2004). A diagnostic paradigm for childhood idiopathic sensorineural hearing loss. *Otolaryng HEAD Neck Surg* 131:894-909.
17. Taneja, P.R., Pandya, A., Foley, D.L., et al. (2004). Attitudes of deaf individuals towards genetic testing. *Am J Genet A* 130:17-21.
18. Weleber, R.G., Kurz, D.E., Trzupek, K.M. (2003). Treatment of retinal and choroidal degenerations and dystrophies: Current status and prospects for gene-based therapy. *Ophthalmol Clin North Am* 16:583-593.
19. Warchol, M.E., Lambert, P.R., Goldstein, B.J., et al. (1993). Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia from adult guinea pigs and humans. *Science* 259:1619-1622.
20. Yoshinaga-Itano, C. (2004). Levels of evidence: Universal newborn hearing screening (UNHS) and early hearing detection and intervention systems (EHDI) *J Commun Disord* 37:451-465.
21. Zelante, L., Gasparini, P., Estivill, X., et al. (1997). Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet* 11:6; 1605-9.



# GENETIC ASPECT OF HEARING IMPAIRMENT

Dragan Ninković, Jasmina Maksić  
University of Belgrade, Faculty of Special Education and Rehabilitation

*Development of hearing apparatus is very complex process dependent on genome program, i.e. genetic instructions for anatomical and functional structuring of hearing sense and environmental factors, both of which enable and direct it through embryological, fetal, and postnatal period. Defects or deficiencies, and harmful consequences of one and/or both, are evident in hearing impairment. The most common causes are genome and genetic structure of an individual. It is estimated that over 50% of all hearing losses are substantially genetical. Hearing impairment, being the most common sensorial disorder, is genetically very heterogeneous. Mapping and identification of genes with specific roles in the development of structures and functions of this sense, when tested with DNA analysis, with direct or indirect mutation detection – point out the link between defect and impairment. Many hundreds of genes were discovered in the mechanism of development of hearing apparatus and its function. Some are responsible for clearly recognized components of structure and function of the sense, others – through encoded proteins act together in modifications, synthesis of regulators of other gene transcriptions, growth factors, etc. Furthermore, some genes were identified which cause dominant and recessive forms of syndrome and/or nonsyndrome deafness, which is in the domain of possible detection of carrier of genetic predisposition, prenatal positive finding and the subject of genetic counseling. Screening of newborns for hearing impairment has brought a great deal, from early detection and treatment, along with fast improvement of genetics in hearing impairment – with more appropriate approach, preconceptual and prenatal diagnostics, and changes in clinical approach in treatment of those impairments.*

**Key words:** *deafness, genetic causes, screening of newborns for hearing impairments, genetic counseling*