



גנטיקה וחירשות באוכלוסיה היהודית בישראל

מדריך ללקויי שמיעה ולמשפחותיהם

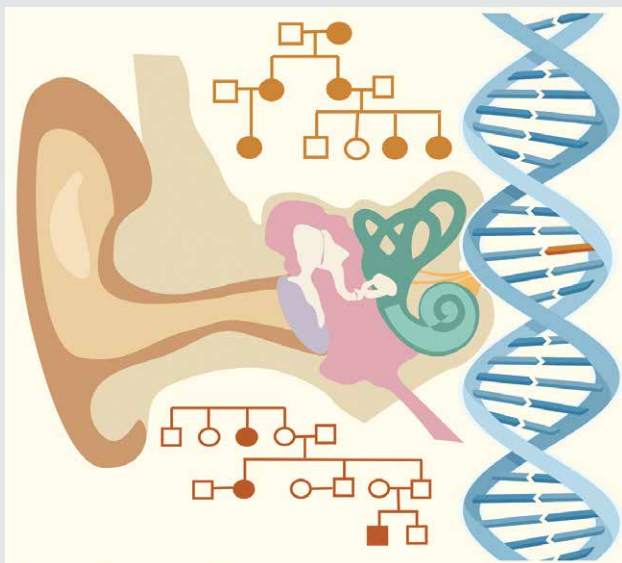
תורגם, עובד והותאם לאוכלוסיית ישראל על ידי

ד"ר צפורה בראונשטיין ופרופ' קרן אברהם, אוניברסיטת תל אביב

ייעוץ: פרופ' סתוית א. שלו, מרכז רפואי "העמק", טכניון – מכון טכנולוגי לישראל



אוניברסיטת תל אביב



איור: נעמיאל דהר



אוניברסיטת תל אביב

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

ייעוץ: **פרופ' סתית א. שלו**

המכון לגנטיקה מרכז רפואי "העמק"

הפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט, טכניון – מכון טכנולוגי לישראל, חיפה

2021

התרגום מבוסס 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 וחירשות

באוכלוסיה היהודית בישראל

מדריך ללקויי שמיעה ולמשפחותיהם

השמיעה היא תהליך מורכב ולכן אין זה מפתיע שהגורמים לליקויי שמיעה מורכבים אף הם. ליקוי שמיעה יכול להיגרם כתוצאה מנזק לאוזן או למערכת השמיעה, לדוגמה, תינוקות עלולים להיוולד עם ליקוי שמיעה כתוצאה מזיהום ויראלי כתוצאה מהדבקה מהאם בזמן ההריון. במקרים אחרים הגורם לליקוי הוא גנטי-תורשתי, כלומר, מועבר במשפחה, ולפעמים ליקוי השמיעה נוצר על ידי שילוב של מרכיבים גנטיים וסביבתיים. למשל, אנשים עם שינוי גנטי מסוים ילקו בשמיעתם רק במקרה של נטילת סוגים מסוימים של אנטיביוטיקה.

להבנת הגורמים הגנטיים של החירשות יתרונות רבים. מידע על הנושא מאפשר לרופאים לספק למשפחות נתונים אודות הסיכון להולדת ילדים לקויי שמיעה, ובמקרים רבים עשוי גם להשפיע על הגישה הרפואית-שיקומית. לדוגמה, תפקוד לקוי של גנים מסוימים גורם לליקוי שמיעה שמחמיר עם הזמן ופגם בגנים אחרים גורם לליקוי שמיעה יציב, ללא החמרה, כך שאם גורמי החירשות ידועים, ניתן לצפות יציבות או התדרדרות בשמיעה. לפעמים החירשות היא רק אחת מיני בעיות רפואיות רבות של תסמונת (סינדרום). במצבים האלה ליקוי השמיעה מלווה בבעיות באברי גוף אחרים כמו לב, כליות, עיניים או ליקויים אחרים. ידיעת הגורם הגנטי מאפשרת לרופא לקבוע אם החירשות מופיעה כליקוי יחיד (חירשות אל-תסמונתית), או שצפויים ליקויים נוספים (חירשות תסמונתית).

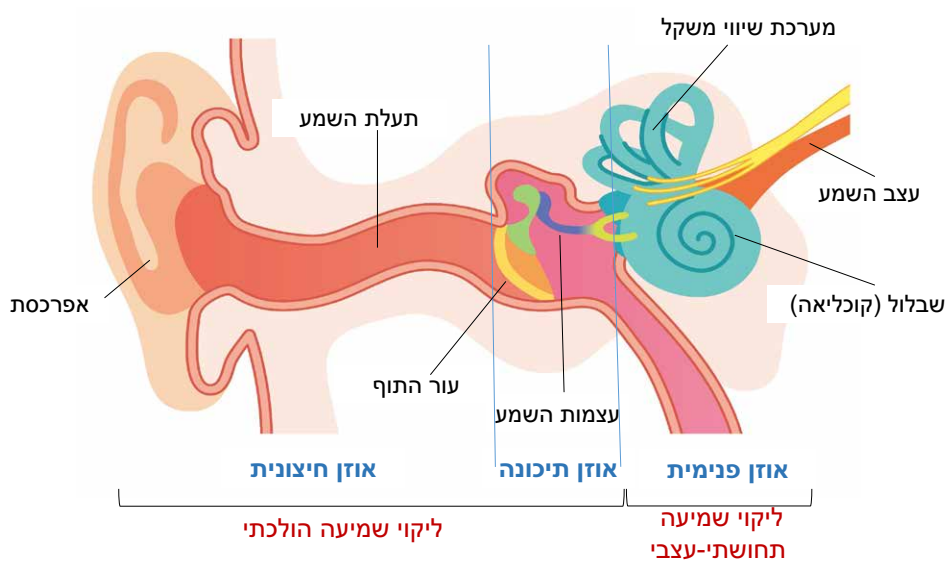
כאשר ליקוי השמיעה הוא משפחתי, הגיוני להניח כי קיים גורם תורשתי. אך גם כאשר נולד ילד חירש אחד להורים שומעים, והוא החירש היחיד במשפחתו, ליקוי השמיעה שלו הוא תורשתי במקרים רבים, ויכול להישנות גם בהריונות נוספים. לכן, בדיקות גנטיות חשובות גם כאשר מדובר בליקוי שמיעה המאובחן אצל פרט יחיד במשפחה.

הגנטיקה של החירשות מורכבת. מטרת חוברת זו היא להסביר את תפקיד התורשה בליקויי שמיעה, כיצד נעשות בדיקות גנטיות, מה המשמעות של תוצאות הבדיקות, מה אפשרי מבחינת הטיפול והייעוץ הגנטי ומה הנהלים בישראל. אנו ממליצים להיעזר בגורמים המטפלים לקבלת מידע נוסף או הבהרות, כגון הרופא המטפל, אודילוג או יועץ גנטי.

תהליך השמיעה התקין

הקול נקלט על ידי האוזן החיצונית ומועבר דרך תעלת השמע לאוזן התיכונה. אחרי מעבר באוזן התיכונה, הקול עובר לחלק של האוזן הפנימית שנקרא שבלול (קוקליאה), שם הוא עובר שינוי לאות (סיגנל) חשמלי הנשלח למוח.

איור 1: אנטומיה של האוזן



כיצד מאבחן ליקוי השמיעה?

יכולת השמיעה היא תנאי להתפתחות השפה, לכן חשוב לאבחן את ליקוי השמיעה מוקדם ככל האפשר כדי שהילד יוכל לפתח תקשורת, שפה וכישורי למידה תקינים. ככל שהחירשות מתגלה בגיל צעיר יותר, משתפרים סיכויי השיקום ואפשרויות הטיפול, וליקויים בהתפתחות שפה ותקשורת יכולים להימנע. מסיבה זו, במדינות רבות בעולם, כולל ישראל, נערכת בדיקת שמיעה לכל היילודים במסגרת סקר אוכלוסייה, הבודקת תגובה לקול. במקרים של חוסר תגובה או תגובות לא ברורות בבדיקת השמיעה, יופנה התינוק למרפאה אודיולוגית להמשך בירור. **האודיולוג** יעריך את סוג ליקוי השמיעה ואת חומרתו. חומרת הליקוי נמדדת על ידי עוצמת הקול החלשה ביותר אותה מסוגל אדם לשמוע. עוצמה זו היא **סף השמיעה**. סוג ליקוי השמיעה נקבע על פי מיקום הפגיעה במערכת השמיעה. ליקוי באוזן החיצונית או באוזן התיכונה גורם לבעיה הנקראת ליקוי שמיעה הולכתי (קונדוקטיבי). ליקויים באוזן הפנימית גורמים לליקוי שמיעה עצבי (סנסורי-נויראלי).

הצעד הבא הוא הבנת הגורם לליקוי השמיעה. ליקויי שמיעה מסוימים 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 גנטי, משמע, נגרם כתוצאה משיבוש במטען הגנטי, ולרוב הוא גם תורשתי, כלומר הליקוי הוא מולד ומועבר במשפחה. השנה החל מיזם משותף ביוזמת המעבדה של פרופ' קרן אברהם, המובילה את מחקר הגנטיקה של החירשות בישראל, בו משתתפים משרד הבריאות וכל המכונים הגנטיים בכל המרכזים הרפואיים בארץ. מטרת מיזם זה היא להפנות את כל היילודים המאומתים כחירשים, לבדיקה גנטית בטכנולוגיה מתקדמת של ריצוף עמוק, כדי לאתר את הגורם הגנטי מוקדם ככל האפשר, על מנת לאפשר טיפול ושיקום מירביים.

את הצורות הגנטיות של חירשות ניתן לחלק לשתיים: **חירשות תסמונתית (סינדרומית)**, בה החירשות מלווה בבעיות רפואיות נוספות כחלק מתסמונת, כלומר, תמונה רפואית רחבה הכוללת מספר סימנים. הצורה האחרת היא **חירשות מבודדת/אל-תסמונתית (לא סינדרומית)** בה החירשות הינה הליקוי הרפואי היחיד. בטבלה 1 מוצגת רשימה חלקית ביותר של התסמונות השכיחות הכוללות חירשות. אבחון התסמונות האלה חשוב במיוחד, כדי לדעת לצפות לבעיות רפואיות נוספות לחירשות, ולהתאים להן גישה רפואית. אבחנה מבודדת בין חירשות תסמונתית לאל-תסמונתית לא תמיד פשוטה, כי בעיות רפואיות מסוימות אינן בולטות או מופיעות בגיל מאוחר יותר, ולעיתים דרושות בדיקות מיוחדות כדי לגלות אותן. לדוגמה, בדיקת **א.ק.ג.** דרושה כדי לאבחן **תסמונת ג'רוול-לנג-נילסן**, ובדיקת עיניים מיוחדת דרושה על מנת לאבחן **תסמונת אשר** בשלב התחלתי. מסיבה זו הרופא המטפל מפנה לרופאים מומחים כמו **קרדיולוג (רופא למחלות לב)**, **אופטלמולוג (רופא למחלות עיניים)** או **יועץ גנטי**.

למרות שהיסטוריה משפחתית יכולה לעזור לאבחון גורם גנטי, **היעדר היסטוריה משפחתית של חירשות אינו שולל גורם גנטי**. למעשה, חירשות גנטית יכולה להופיע בפעם הראשונה אצל ילד להורים שומעים גם ללא סיפור נוסף של חירשות במשפחה המצומצמת או המורחבת, ולכן יש חשיבות רבה לקבלת מידע משפחתי רפואי מדויק. חשוב לצרף מידע מבדיקות גופניות, תוצאות של בדיקות מעבדה שונות, היסטוריה רפואית ותוצאות של בדיקות גנטיות, על מנת לגלות את גורם החירשות. ידיעת הגורם מאפשרת לקבל מידע על אופן ההורשה וההשלכות לדורות הבאים, לחשב את הסיכון להישנות בכל הריון, כולל במשפחה הרחבה, ולבסס על מידע זה החלטות בתכנון משפחה (למשל, למנוע לידת חירשים נוספים

במשפחה, על פי רצון ההורים). יתר על כן, כאשר הגורם ידוע, הוא עשוי לכוון לגישה רפואית מתאימה ולהוות את הבסיס לרפואה מותאמת אישית לטיפול בחירשות.

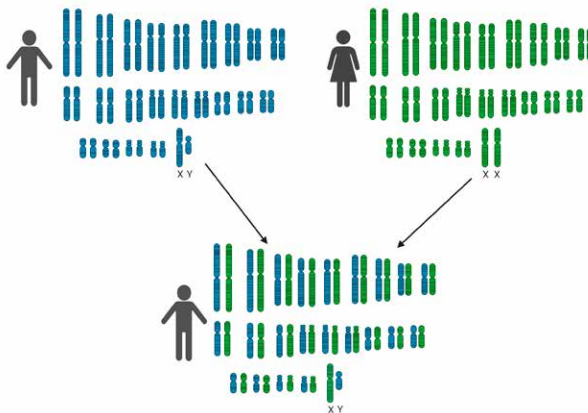
טבלה 1. מספר תסמונות שכיחות הכוללות חירשות

התסמונת	איפיונים עיקריים בנוסף לחירשות
Alport syndrome	בעיות כיליה
Branchio-oto-renal syndrome (BOR)	ציסטות צואריות, בעיות כיליה
Jervell and Lange-Nielsen syndrome	הפרעות בקצב הלב, מוות פתאומי
Neurofibromatosis type 2	גידולים בעצב השמע
Pendred syndrome	הגדלה של בלוטת התריס
Stickler syndrome	בעיות עיניים ומפרקים, חיך שסוע
Usher syndrome	ניוון רשתית מסוג רטיניטיס פיגמנטוזה (עיורון מתקדם)
Waardenburg syndrome	לבקנות חלקית, שינויי פיגמנט בשיער

הבסיס הגנטי של חירשות ואופני הורשה

ההערכה היא שכחצית מהחירשות המאובחנת בגיל הילדות היא תורשתית, ומשקפת שיבוש מסוים (מוטציה) בגן המקודד חלבון 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 שונות של ד.נ.א. הנבדלות זו מזו בהרכב ובסדר הבסיסים. **הגנים** עשויים מרצפים כאלה של ד.נ.א. ומכילים את ההוראות לתפקודים השונים של הגוף החי. קיימים כ- 20,000 גנים באדם. הגנים מהווים חלק קטן משרשרות הד.נ.א. הארוכות הארוזות במבנים הנקראים **כרומוזומים**. לאדם יש 23 זוגות כרומוזומים, כולל זוג אחד של כרומוזומי מין. בכל זוג כרומוזומים, כרומוזום אחד מורש מהאם והכרומוזום האחר מורש מהאב. הגנים הקשורים לחירשות רבים, ומפוזרים על כל הכרומוזומים. זוג כרומוזומי המין מכילים את הגנים הקובעים את מין האדם, זכר או נקבה, אך גם גנים אחרים שאינם קשורים למין, כולל גנים לחירשות. לבנות יש שני כרומוזומי X ולבנים יש כרומוזום X אחד וכרומוזום Y אחד. איור 2 מדגים כיצד כל ילד מקבל מחצית מהכרומוזומים של האם ומחצית מהכרומוזומים של האב.

איור 2. הורשת כרומוזומים



מכיוון שלכל אדם יש שני עותקים מכל כרומוזום, והיות והגנים ממוקמים על גבי הכרומוזומים, למעשה קיימים שני עותקים לכל **גן**. למרות שהרצף הבסיסי של גן מסוים דומה פחות או יותר אצל כולם, יכולים להיות שינויים מסויימים בגן מסוים בין אנשים, שינויים שאין להם משמעות רפואית, אבל אחראים למגוון מאפיינים אצל אנשים שונים. שינויים אחרים יכולים לפגוע בתפקוד הגן. שינוי הפוגע בתפקוד הגן נקרא **מוטציה**. היות ולכל גן רצף ייחודי משלו, האחראי לייצור חומר החיוני לגוף, שהוא החלבון, הרי שמוטציה בגן מביאה לפגיעה בייצור החלבון ו/או בתפקודו. להלן דוגמה לשינוי בבסיס יחיד בגן הגורם לליקוי שמיעה: החלפת הבסיס G בבסיס T במיקום מסוים בגן מסוים, משנה באופן מהותי את הקוד ואת הוראת ייצור החלבון הקשור אליו, כך שהשיבוש פוגע בשמיעה התקינה.

...AGATGAGCA... רצף נורמלי = תפקוד תקין של הגן < נוצר חלבון תקין

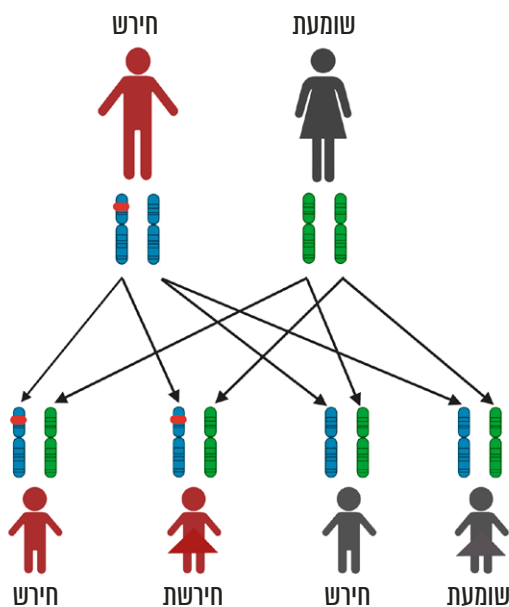
...AGATAGCA... מוטציה (שינוי ברצף) = שיבוש בתפקוד של הגן < לא נוצר חלבון, או נוצר חלבון משובש

מוטציות מועברות בצורות תורשה שונות: הן יכולות להיות **דומיננטיות**, **רצסיביות** או **בתאחיזה למין**.

מוטציה דומיננטית

מוטציה דומיננטית היא מוטציה הקיימת בעותק אחד של הגן, ולמרות שהעותק האחר תקין, נוכחותה גורמת ליקוי. לדוגמה, אם הורה חירש מוריש גן עם מוטציה דומיננטית, גם הילד יהיה חירש, למרות שהעותק האחר של הגן, אותו קיבל מההורה האחר, הוא תקין. במילים אחרות, העותק מההורה בו נמצאת המוטציה, "חזק" יותר מהעותק התקין מההורה האחר, ולכן לילד תהיה חירושות למרות שיש לו גם עותק אחד תקין של הגן.

איור 3. הורשת מוטציה דומיננטית



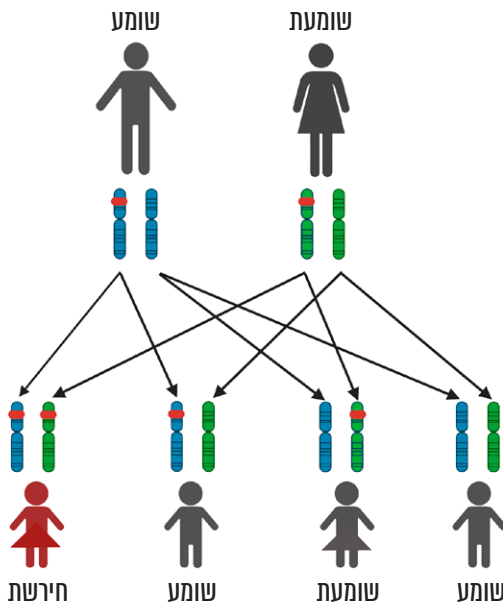
צאצא מקבל כרומוזום אחד מאמו (יורק) וכרומוזום אחד מאביו (כחול), מכל זוג כרומוזומים. בדוגמה זו פס אדום מייצג מוטציה דומיננטית בעותק אחד של הגן, הנמצא בכרומוזום של האב החירש. לאם השומעת ישנם שני עותקים תקינים של הגן, לכן כל ילדיה יקבלו ממנה עותק תקין. לעומת זאת, לכל ילד יש סיכוי של 50% לקבל את העותק הפגום מהאב, כפי שנראה באיור. יש לזכור שבמקרים של מוטציה דומיננטית, בנוכחות עותק אחד פגום מתפתח ביטוי רפואי, כלומר, לכל ילד יש סיכוי של 50% לחירושות.

מוכרים כיום 50 גנים המעורבים בחירושות דומיננטית. עם זאת, אין מבצעים באופן שגרתי בדיקות לזיהוי מוטציות בגנים אלה. בדיקות לגנים דומיננטיים מתבצעות במשפחות עם אבחנה גנטית של חירושות דומיננטית בהן החירושות ו/או המוצא מתאימים לאיפיונים של גן מסוים, או על בסיס מחקרי.

מוטציה רצסיבית

מוטציה רצסיבית באה לידי ביטוי רפואי כשהיא נוכחת בשני העותקים של הגן, זה שעבר בתורשה מהאב, וזה שהורש מהאם. להורים הנושאים רק עותק אחד משובש, כלומר, עותק בעל מוטציה, בעוד האחר תקין, לא יהיה כל ביטוי רפואי. אדם הנושא עותק אחד תקין של הגן ועותק אחר עם מוטציה רצסיבית, נקרא **נשא** (הטרוזיגוט). אדם זה אינו חירש, אך הוא יכול להעביר את המוטציה לילדיו.

איור 4. הורשה של מוטציה רצסיבית



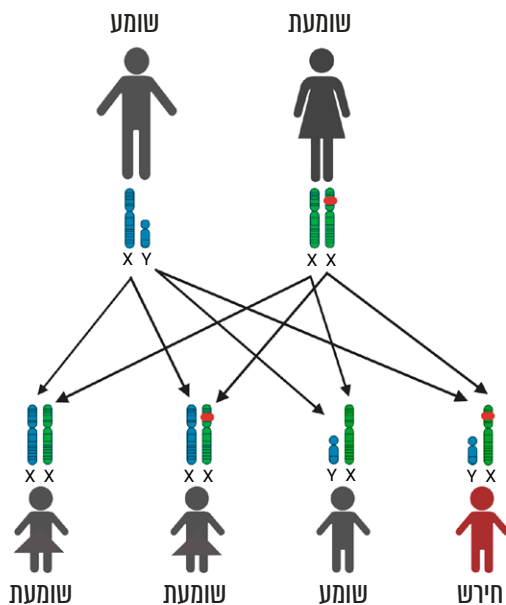
צאצא מקבל כרומוזום אחד מאמו (ירוק) וכרומוזום אחד מאביו (כחול), מכל זוג כרומוזומים. בדוגמא זו פס אדום מייצג מוטציה רצסיבית בעותק אחד של הגן הנמצא אצל האב, ופס אדום נוסף מייצג מוטציה רצסיבית גם בעותק של הגן הנמצא אצל האם. לכל ילד יש סיכוי של 50% לקבל את העותק המשובש (המוטנטי) מכל אחד מהוריו. יש לזכור שכאשר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

מוכרים כיום 76 גנים האחראים לחירשות המועברת בתורשה רצסיבית. בישראל, באופן שגרתי נבדק רק אחד מהגנים האלה, המקודד לחלבון קונקסין 26. גנים נוספים נבדקים על פי שיקולים רפואיים או על בסיס מחקר.

הורשה בתאחיזה למין

צורה אחרת של תורשה היא **תורשה בתאחיזה למין**, והיא קשורה למצבים בהם הגן לחירושות ממוקם על כרומוזום X. יש להסביר כי בכרומוזום Y הקיים רק אצל זכרים, לא קיימים עותקים של מרבית הגנים הקיימים על כרומוזום X. מכיון שלנשים יש שני כרומוזומי X ולגברים יש כרומוזום X אחד (וכרומוזום Y אחד), לגברים קיים למעשה רק עותק אחד מרוב הגנים הממוקמים על כרומוזום X. אם קיימת מוטציה בגן כזה הקשור לליקוי שמיעה, הרי שאצל בנים, בעלי עותק יחיד של הגן, יתפתח ליקוי שמיעה. בנות לרוב תהיינה בעלות שמיעה תקינה במצב כזה, כי הן בעלות עותק נוסף תקין, הממוקם על גבי כרומוזום X האחר שיש להן.

איור 5. הורשה בתאחיזה למין



צאצא מקבל כרומוזום מין אחד מאמו (ירוק) וכרומוזום מין אחד מאביו (כחול). מכיוון 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 צאצא יכול לקבל מאביו או כרומוזום X, ואז תוולד בת, או כרומוזום Y, ואז יוולד בן. בדוגמה זו, פס אדום מייצג מוטציה בגן הקשור לחירושות באחד מכרומוזומי ה-X של האם. כפי שנראה באיור, גם אם הבנות יורשות עותק משובש (מוטנטי) של הגן מאמם, לא יהיה להן ליקוי שמיעה כי יש להן עותק אחר תקין, אותו ירשו מאביהן. לעומת זאת, הבנים מקבלים כרומוזום Y מאביהם כך שאין להם עותק תקין של הגן בכרומוזום X, לכן, כל בן שירש מאימו את הגן המשובש הוא בעל ליקוי, משמע, חירש. מכיוון שלבן יש סיכוי של 50% לקבל מאימו את כרומוזום ה-X עם הגן המוטנטי, יש לו 50% סיכון ללקות בחירושות.

ידועים כיום 5 גנים האחראים לחירושות המועברת בתאחיזה למין, אך בישראל אובחנו עד היום מוטציות רק בגן אחד מהם. בדיקות אלה מתבצעות אם ישנם שיקולים רפואיים מתאימים, או על בסיס מחקרי.

ישנם מקרים בהם המוטציה הגנטית מופיעה לראשונה אצל אדם, והיא אינה קיימת אצל הוריו. סוג זה של מוטציה נקרא **מוטציה ספונטנית**, והיא נגרמת בדרך כלל כתוצאה משינוי בד.נ.א. בגן מסוים בשלב עוברי מוקדם. זה אחד ההסברים למצב בו תכונה גנטית מסוימת מופיעה פתאום במשפחה, למרות שלא היתה קיימת לפני כן. במקרה כזה, מן הנמנע היה לצפות את הליקוי, אך הסיכוי להעברת הליקוי לדורות הבאים במשפחה ניתן לחישוב.

אופן הורשה נוסף של חירשות, נקרא **תורשה מיטוכונדרית**. מיטוכונדריון הוא מבנה קטן בתא הקשור באספקת אנרגיה. למיטוכונדריה יש מערכות גנים נפרדות. מיטוכונדריה מועברות לצאצאים רק מביצית האם, ולא מזרע האב. דהיינו, רק אימהות מעבירות תכונות מיטוכונדריות לילדיהן, ואם קיימת מוטציה (שיבוש) באחד מהגנים המיטוכונדריים, הרי שהיא מועברת במשפחה רק מאימהות.

ידועים כיום לפחות ארבעה גנים מיטוכונדריים הקשורים לחירשות. לא נמצאו מוטציות מיטוכונדריות באוכלוסיית המחקר היהודית בישראל, ובאוכלוסייה הערבית נמצאה מוטציה אחת.

לסיכום, הגורמים הגנטיים לחירשות מגוונים וכוללים מנגנונים שונים. מעריכים כי באופני התורשה שתוארו לעיל מעורבים לפחות 150 גנים האחראים לייצור חלבונים המעורבים בתהליך השמיעה, ולכן שינוי בכל אחד מהם עלול לגרום לליקוי בשמיעה. לכך יש להוסיף מנגנונים אחרים, כגון מנגנון גנטי הגורם לחירשות כתוצאה ממעורבות של מוטציות בכמה גנים יחד. מנגנון נוסף מערב גנטיקה וגורמים סביבתיים וכולל מוטציות שאינן גורמות באופן ישיר לליקוי שמיעה, אלא מהוות גורם סיכון, ומגבירות את הסיכוי של אותו אדם ללקות בשמיעתו בנוכחות גורמים סביבתיים כמו חשיפה לרעש, או תרופות אנטיביוטיות מסוימות.

להמשך המחקר הגנטי של החירשות יש חשיבות מכרעת להבנת מכלול המצבים של ליקוי השמיעה לסוגיו והתהליכים הגורמים לכך, כולל הקשרים, המסובכים לפעמים, שבין גנטיקה, סביבה וחירשות. בנוסף, מחקר לגילוי הגנים וליתור המוטציות הגורמות לליקוי שמיעה מהווה את הבסיס ההכרחי לפיתוח טיפול ואף ריפוי של חירשות, כולל בשיטת ריפוי גנטי.

בדיקות גנטיות

כיצד מגלים מוטציות גנטיות? בבדיקה גנטית משוים רצף של גן מסוים בדגימה מהנבדק, עם הרצף התקין הידוע של אותו גן, שנלמד מאנשים בריאים ושומעים. ההשוואה מאפשרת לגלות שינויים בגן שאולי אחראים לחוסר תפקוד.

בדיקה גנטית ישירה, משמע מתן התייחסות מדויקת וחד משמעית, מתאפשרת רק אם השינוי הגנטי כבר אובחן במשפחה. עם זאת יש לציין, כי למרות שגנים לחירויות מתגלים בקצב מדהים, בכמצית מהמשפחות, הגנים האחראים לחירויות עדיין לא ידועים. כיום, בעזרת טכנולוגיות חדשות וזמינות, ניתן לבצע בדיקות גנטיות ולמצוא מוטציות וגנים חדשים גם בחלק מהמשפחות האלה.

באוכלוסיה היהודית בישראל התגלו עד היום 33 גנים הקשורים בחירויות. הגנים והמוטציות מפורטים בטבלה 2.

מוטציות בגנים המקודדים את החלבונים קונקסין 26 וקונקסין 30 הממוקמים על כרומוזום 13, הן השכיחות ביותר. באוכלוסיה היהודית בישראל הן אחראיות לכ-1/3 מהחירויות הרצסיבית האל-תסמונתית, ובעולם דווח כי עד 50% מהחירויות הרצסיבית נגרמת כתוצאה מליקוי בגן המקודד קונקסין 26. מסיבה זו, בדיקת גן זה היא הבדיקה הגנטית השכיחה ביותר בבירור חירויות. הבדיקה ניתנת לביצוע אצל כל אדם חירש, בהריון, לאחר הלידה או בכל גיל.

בגן זה נמצאו עד כה ברחבי העולם למעלה מ-100 מוטציות שונות, שכל אחת מהן גורמת לשינוי במיקום שונה ברצף הגן, ולכן כל מוטציה בנפרד פוגעת בצורה אחרת בתפקוד התקין של החלבון קונקסין 26, וגורמת לליקוי שמיעה. מוטציות מסוימות בגן שכיחות יותר באוכלוסיות מסוימות. המוטציה השכיחה ביותר נקראת **c.35delG**. מעריכים שכ-2-3% מהאוכלוסיה (אנשים בריאים ושומעים) 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 התקין של הגן מסומן בכחול.

שומע ...CTGGGGGG**G**TGTGAACAAACAC...

חירש ...CTGGGGGG..TGTGAACAAACAC...

מוטציה אחרת שנקראת **c.167delT** שכיחה במיוחד בקרב יהודים אשכנזים, וכ-5% מהיהודים האשכנזים השומעים, נשאים של מוטציה זו. במוטציה זו חסר הבסיס T במיקום 167 ברצף הבסיסים של הגן המקודד קונקסין 26. אנשים שיש להם שתי מוטציות זהות, או שתי מוטציות שונות בשני העותקים של הגן קונקסין 26, הם חירשים, בהתאם לעקרונות התורשה הרצסיבית (ראו לעיל).

הגן המקודד קונקסין 30 הוא גן דומה הן במבנה והן בתפקוד לגן המקודד קונקסין 26, ושני הגנים ממוקמים בקרבה פיזית על גבי כרומוזום 13. מוטציה חסר גדולה הכוללת את הגן המקודד קונקסין 30 (כלומר הגן, או חלק מהגן חסר) גורמת לחירויות באוכלוסיה האשכנזית, וזאת כאשר היא נמצאת בשני עותקים, או כשהיא נוכחת בעותק אחד, אבל יחד עם מוטציה נוספת בעותק אחד של הגן המקודד קונקסין 26.

כאשר המוטציות המשפחתיות בגנים האחראים על חירויות מאובחנות, ניתן לקבל ייעוץ גנטי מדויק. אך לעיתים ניתן התוצאות של הבדיקות הגנטיות מהווה אתגר משמעותי. חלק מהשינויים הגנטיים הנצפים

ברצף הגן אינם מוכרים כיום, ומשמעותם לא ברורה. לא כל שינוי ברצף גן כלשהו, כולל זה המקודד קונקסין 26 למשל, גורם לחירשות. יש לציין, כי למרות שרוב המוטציות בגן הן רצסיביות (כלומר, דרושים שני עותקים מוטנטים של הגן כדי לגרום לחירשות), נמצאו חירשים שאצלם אובחן רק עותק משובש (מוטנטי) אחד. יתכן שקיימת מוטציה גם בעותק האחר של הגן שאינה ניתנת לאבחון בכלים שיש בידינו כיום, אך קיימת גם האפשרות שבמשפחות מסוימות, מוטציות מסוימות "מתנהגות" כמוטציות דומיננטיות, ומביאות להתפתחות חירשות בנוכחות עותק אחד מוטנטי בלבד. אפשרות אחרת היא שהממצא בגן המקודד קונסין 26 אצל אדם זה הוא מקרי, והחירשות נובעת משיבוש בגן שונה לגמרי, או בגורם שאינו גנטי. מסיבות אלה (ואחרות) ניתוח תוצאות הבדיקות הגנטיות לא תמיד פשוט.

כיצד עוזרות הבדיקות הגנטיות?

זיהוי הגורם הגנטי של חירושות עשוי להוביל לשיפור בגישה הרפואית ובבחירה הטיפולית, ומהווה את הבסיס לרפואה מותאמת אישית. בדיקות גנטיות יכולות לספק הבנה של מגננון ההתפתחות של החירושות, ובמקרים מסוימים המידע הגנטי עוזר לצפות מה המהלך הצפוי, ואם למשל, תהיה התדרדרות בשמיעה. כאשר ידוע הגורם הגנטי, מאליו מובן היכן ממוקם הנזק במערכת השמיעה. למידע זה חשיבות, כי רמת הנזק לאוזן הפנימית משפיעה על הצלחת השיקום בעזרת שתל קוקלארי או עזרי שמיעה אחרים. בנוסף, מאחר ומוטציות בגנים מסוימים גורמות לחירושות תסמונתית, בדיקות גנטיות יכולות לעזור לקבוע אם בעיות רפואיות נוספות עלולות להתפתח. לדוגמה, ילד שחירושותו נגרמה בשל מוטציה בגן *PCDH15* או בגן *USH1C*, ואין במשפחתו חירשים נוספים, עלול להיות מאובחן בטעות כחירש אל-תסמונתי, למרות שלמעשה יש לו תסמונת ע"ש אשר (Usher syndrome). בנוסף לחירושות, מצב זה קשור בהתפתחות ליקוי ראייה שנקרא רטיניטיס פיגמנטוזה (retinitis pigmentosa) בסביבות גיל 10, שיוביל לעיוורון תוך כמה שנים. אבחון גנטי מוקדם, לפני שמופיע ליקוי הראייה, מכין את הילד ומשפחתו למהלך הרפואי הצפוי, ומאפשר היערכות מבחינת שיקום שמיעתי אינטנסיבי ואמצעים שיקומיים אחרים.

כאשר הגורם הגנטי ידוע, ניתן לבסס עליו יעוץ גנטי מקיף לכל בני המשפחה, הכולל חישוב ההסתברות להולדת ילדים חירשים נוספים. מידע זה יכול להשפיע על החלטות של זוגות בגיל הפריין בנוגע לתכנון משפחה, על פי רצונם, כמו למשל לבצע אבחון טרום לידתי במהלך ההריון המאפשר הכנה ללידת ילד חירש, או לחילופין, מאפשר לשקול הפסקת הריון. כמו כן, ניתן לבצע אבחון טרום השרשה המתבצע בתא הנלקח מביצית מופרית בתהליך של הפריית מבחנה, על מנת למנוע לידת ילד חירש. היתרונות והחסרונות של ביצוע בדיקות גנטיות צריכים לעבור דיון מעמיק לאורך כל התהליך, עוד לפני ביצוע. היות ולהחלטות אלה ישנן השלכות כבדות משקל, ומדובר בהליך מורכב הקשור בין השאר לנושאים אישיים רגשיים, ערכיים ומוסריים, הרי שמומלץ כי התהליך כולו יבוצע במסגרת ייעוץ גנטי.

יתר על כן, גורם גנטי ידוע מהווה את הבסיס לרפואה מותאמת אישית ולריפוי גני. כיום, כל תחומי הרפואה, כולל חירושות, מתמקדים ומכוונים לרפואה מותאמת אישית, המבוססת על השינוי הגנטי (מוטציה) היחודי אצל כל מטופל; כלומר, טיפול עשוי להתאים למוטציות מסוימות, אך לא לאחרות. כמו כן, במעבדות רבות בעולם, כולל במעבדתה של פרופ' קרן אברהם באוניברסיטת תל אביב, נעשים מחקרים בנושא ריפוי גני בעכברים עם תוצאות מבטיחות ביותר, ובכמה מעבדות בארה"ב כבר החל שלב הנסויים הקלינים בבני אדם.

שגרת הבירור הגנטי בישראל

הבירור האבחנתי מתחיל בגן המקודד קונקסין. אם אין עדות לנוכחות מוטציות בשני העותקים של גן זה, לרוב, אצל אשכנזים, תבדק מוטצית החסר בגן המקודד קונקסין 30, ואצל מרוקאים תבדקנה המוטציות השכיחות בגן *TMC1*. אם גם בגנים אלה לא נמצאות מוטציות, יפעיל היועץ הגנטי שיקול דעת לגבי המשך הבדיקות.

לגבי מוטציות בגנים האחרים המפורטים בטבלה 2, חלק מהמוטציות גורמות לליקוי שמיעה עם איפיונים מסוימים (צורת אודיוגרמה, רמת חומרה, סוג ליקוי) וחלק נמצאו רק בעדות מסוימות. היועץ הגנטי ימליץ על בדיקה מסוימת אם איפיוני החירשות ו/או המוצא מתאימים לאיפיוני המוטציה. ברוב המקרים, לאחר שלילת המוטציות השכיחות, הנבדקות באופן שגרתי, יציג היועץ הגנטי את כל האפשרויות לבדיקות נוספות בשיטות הטכנולוגיות החדשות. בדיקות אלה כוללות אפשרות של ריצוף חדשני (NGS), למשל, ע"י פאנל הכולל גנים לחירשות, או האפשרות היקרה יותר של ריצוף אקסומי (WES), של כל הגנים בגנום. שיטות אלה יקרות ועלותן לא תמיד מכוסה על ידי קופות החולים. האפשרות הנוספת שתוצע למטופל היא השתתפות במחקר במעבדה של פרופ' קרן אברהם, כמפורט בהמשך.

תוצאות הבדיקות הגנטיות יימסרו למטופל במסגרת ייעוץ גנטי. המטופל או המשפחה יקבלו במסגרתו הסבר על סיכויי הישנות, אפשרות לבדיקת נשאות אצל בני משפחה שומעים, אפשרויות למניעת הישנות החירשות במשפחה והשלכות לשיקום ולטיפול.

הגדרות

אודיולוג

אוטולרינגולוג

אופטלמולוג

א.ק.ג. (EKG)

גן

ד.נ.א. (DNA)

הורשה בתאחיזה למין

חירשות אל תסמונתית (לא סינדרומית)

חירשות תסמונתית (סינדרומית)

יועץ גנטי

כרומוזום

ליקוי שמיעה הולכתי (קונדוקטיבי)

ליקוי שמיעה עצבי (סנסורי-ניוראלי)

מוטציה

מוטציה דומיננטית

מוטציה רצסיבית

מיטוכונדריה

נשא = הטרוזיגוט

סף שמיעה

קרדילוג

מומחה המעריך את ליקוי השמיעה בעזרת בדיקות שמיעה.

רופא אף-אוזן-גרון.

רופא עיניים.

בדיקה של תפקוד הלב.

רצף ד.נ.א. מסוים המקודד חלבון ובכך קובע תכונה או מכיל הוראה לתפקוד מסוים בגוף.

החומר ממנו עשוי המטען הגנטי, הכולל גנים. הד.נ.א. מורכב מארבעה בסיסים: אדנין (A), ציטוזין (C), גואנין (G) וטימידין (T).

הורשה של גנים הממוקמים על כרומוזום X.

ליקוי שמיעה המופיע כליקוי יחיד, ללא בעיות בריאות נוספות.

ליקוי השמיעה המלווה בעיות רפואיות נוספות, באיברים או רקמות אחרות.

מומחה למחלות 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 המביאה לביטוי רפואי בנוכחותה על גבי עותק אחד של הגן, מבין השניים שיש לאדם באופן טבעי (בעוד העותק האחר תקין).

מוטציה בגן המביאה לביטוי רפואי בנוכחותה על גבי 2 העותקים של הגן.

מבנים קטנים בתא המספקים לו אנרגיה.

אדם בעל עותק אחד משובש (מוטנטי) של גן רצסיבי, ועותק אחר תקין. למצבים אלה אין לרוב השלכה רפואית משמעותית.

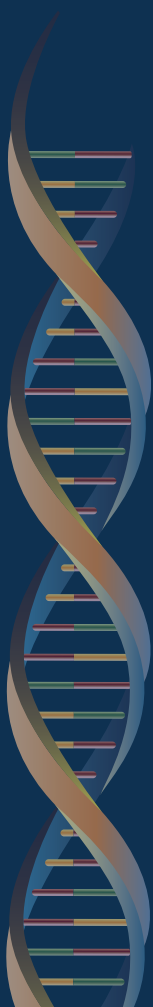
עוצמת הקול הנמוכה ביותר אותה שומע הנבדק.

רופא לב.

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

1. Hereditary Hearing Loss Homepage: <http://hereditaryhearingloss.org>
2. Deafness Variation Database: <https://deafnessvariationdatabase.org>

עובדות על ייעוץ גנטי ועל גנים לחירשות באוכלוסיה היהודית בישראל



עובדות על ייעוץ גנטי

מהי בדיקה גנטית?

בדיקה גנטית מיועדת לאבחון שינויים במטען הגנטי. לשם הערכת התקינות של גן מסוים, הבדיקה תתמקד ברצף הדנ"א של האזור המסוים בגנום ההומני בו נמצא הגן. 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:

- אבחון מחלה או תכונה מסוימת.
- קביעת נשאות למוטציה שעלולה לגרום למחלה אצל הילדים.
- לנבא אם מחלה או תכונה מסוימת, שלא ניתן לזהותן בשיטות אחרות, יתבטאו בעתיד.

כיצד מתבצעות הבדיקות?

רוב הבדיקות הגנטיות מבוצעות בדגימות 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 מרירית הלחי להפקת דנ"א. במקרים אלה התאים נלקחים על ידי שפשוף פנים הלחי עם מברשת קטנה.

לאחר הפקת הדנ"א ניתן להשתמש בשיטות מעבדתיות שונות כדי לזהות מוטציות בגנים. בוחרים בשיטה המתאימה לפי שיקולים שונים, כגון גודל הגן וסוגי המוטציות אותם מחפשים. לפעמים נבדק כל האזור המקודד של הגן. 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, או כשידועה המוטציה במשפחת הנבדק. 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 התפתחה שיטה חדשה של ריצוף חדשני, המכונה ריצוף עמוק (NGS – next generation sequencing).

ריצוף עמוק

עד לאחרונה, על מנת שניתן יהיה לזהות גנים חדשים לחירושות, היה צורך במשפחות גדולות עם מספר גדול של בני משפחה לקויי שמיעה. השיטות הישנות היו כרוכות בעלויות גבוהות ובזמן רב. כיום, השיטה היעילה ביותר לזיהוי גנים המעורבים במחלות, ובתוכן חירושות, היא הריצוף העמוק. 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 נרחבת, ומאפשרת סריקה של פאנל ייעודי של כל הגנים לחירושות בבדיקה אחת, או יכולה לכלול את כל הגנים שבגנום בבדיקה יחידה (WES – whole exome sequencing) או אף יכולה לסרוק את כל רצף הדנ"א של הגנום כולו בו זמנית (WGS – whole genome sequencing). היתרונות הבולטים של שיטה זו הם האפשרות לסריקת גנים ארוכים, מה שלא התאפשר עד עתה בבדיקות השגרתיות, משיקולים מציאותיים של זמן ועלות, והאפשרות לגילוי גנים חדשים המעורבים בחירושות, ולא רק מוטציות בגנים ידועים.

למה עלי לעבור בדיקה גנטית?

לבדיקה גנטית יתרונות רבים. זיהוי הגורם לחירשות מאפשר:

- צפי למהלך הליקוי והחלטות לגבי הטיפול, מאחר והתאמת מכשיר שמיעה ו/או שתל קוקלארי יכולים להיות מושפעים מהגורם לליקוי השמיעה.
- מניעת בדיקות קליניות רבות, הכרוכות בזמן רב ועלות גבוהה, שמטרתן לגלות גורמי חירשות.
- קבלת מידע אודות סממנים קליניים אחרים, שיכולים להתפתח בנוסף לחירשות, כאשר מדובר בחירשות תסמונתית. אם מדובר במצב לא תסמונתי, ניתן לשלול סיכון להתפתחות בעיות נוספות.
- לעתים הבדיקה צופה ליקויים שעדיין לא באו לידי ביטוי, אך צפויים להופיע בגיל מאוחר יותר.
- אבחון טרום השרשה, המחייב שימוש בהפריה חוץ גופית.
- חישוב הסיכוי להישנות החירשות במשפחה.
- אבחון טרום לידתי והכנה ללידת ילד חירש, או לחילופין, הפסקת הריון.
- במשפחות עם גורם גנטי ידוע, הבדיקה הגנטית יכולה להצביע שאותו גורם לא עבר בתורשה, משמשת בסיס לשלילת סיכונים, ופוטרת בצורך מבדיקות נוספות.
- קידום המחקר על רפואה מותאמת אישית וריפוי גני.

מי יכול לעזור לי להחליט אם לעשות בדיקה גנטית?

בדרך כלל ניתן להתייעץ עם רופא המשפחה, רופא הילדים, רופא אף-אוזן-גרונן או האודיולוג שיכולים להמליץ או להפנות לבדיקה גנטית רלוונטית, אך תמיד עדיף לפנות לייעוץ גנטי מקצועי מאחר שמדובר בתחום רפואי המתפתח 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). 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 תלויה במסקנות הייעוץ הגנטי ובהמלצות הנגזרות מהן. סל שירותים כולל את עלות הבדיקה השגרית של הגן המקודד קונקסין 26, ולחירשים ממוצא מרוקאי, גם בדיקת המוטציות השכיחות בגן TM1. במקרים מסויימים תאושרנה בדיקות רלוונטיות נוספות ללא עלות, לפי המלצת היועץ הגנטי, כולל בדיקות מתקדמות כגון פאנל של גנים בשיטת NGS. הביטוח המשלים (המורחב) של קופות החולים מאפשר גם סוגים מסויימים של בדיקות מורחבות בשיטה המתקדמת של ריצוף חדשני NGS. רוב הביטוחים הפרטיים מכסים טווח גדול יותר של בדיקות מתקדמות לעומת קופות החולים. כיסוי עלות הבדיקות משתנה בין הקופות ובין הביטוחים הפרטיים. ברחבי העולם, העלויות של הבדיקות לחירשות נעות בין \$1000-\$200. בארץ, בדיקת פנל של גנים לחירשות עולה כמה מאות שקלים, ובדיקת כל הגנים בגנום – כ-2000 ₪.

זמן ההמתנה לתוצאות תלוי במעבדה ובסוג הבדיקה המתבצעת. ברוב המעבדות הקליניות, זמן ההמתנה לתוצאות נע בין 2-6 שבועות. 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 ישיר לאורך הגן. היועצים הגנטיים מציגים בפני המטופלים את כל אפשרויות הבדיקות, שחלקן כרוכות בעלויות גבוהות. מטופל שאינו יכול לעמוד בעלויות, או שלא נמצאה אצלו מוטציה בבדיקות השגרתיות שנעשו בקליניקה, מוצעת לו האפשרות להשתתף במחקר על חירושות במעבדה של פרופ' קרן אברהם באוניברסיטת תל אביב. היתרון של השתתפות במחקר הוא הסיכוי הגבוה למציאת הגורם לחירושות, כי, בנוסף לחקר הגורם במשפחה שלו, כל מוטציה המתגלה באוכלוסיה הישראלית נבדקת אצל כל משתתפי המחקר תוך התייחסות לאיפיוני החירושות של כל אחד. חשוב לציין, שלצורך המחקר על כל בני המשפחה להשתתף (כולל בני המשפחה השומעים), כי **הסיכוי למציאת הגן והמוטציה עולה לאין ערוך ככל שיותר בני משפחה נכללים**. התנאים ההכרחיים להשתתפות במחקר כוללים פגישה, בה המשתתפים חותמים על **טופס הסכמה מדעת**, לוקחים מהם **דגימת דם**, וכל בן משפחה עם ליקוי שמיעה מציג **אודיוגרמה**. החיסרון במחקר הוא שמעבדת המחקר אינה יכולה להתחייב לגבי לוח זמנים, ומדווחת על תוצאות רק אם מצליחה לגלות את המוטציה הגורמת למחלה. הקשר בין מעבדת המחקר ובין המשתתף במחקר אינו ישיר, אלא מתווך באמצעות היועץ הגנטי. התוצאות ניתנות תמיד, ואך ורק, במסגרת ייעוץ גנטי.

האם תוצאות הבדיקות עלולות לפגוע בי?

ברוב המדינות המודרניות ישנם חוקים המונעים ממעבידים ומחברות ביטוח להפלות אנשים על סמך המטען הגנטי שלהם. גם בישראל, בשנת 2000, נקבע חוק המידע הגנטי, האוסר על אפליה בביטוח או בהעסקה כתוצאה מקבלת מידע גנטי.

בדיקת קונקסין 26 וקונקסין 30

האם ליקוי השמיעה שלי נגרם על ידי הגן המקודד לקונקסין 26 (*GJB2*) או לקונקסין 30 (*GJB6*)?

הגן המקודד את החלבון קונקסין 26 הוא הגן השכיח ביותר לחירשות. ידועות מוטציות רבות בגן זה וחלקן נמצאו רק בעדות מסוימות ולא באחרות. המוטציה השכיחה ביותר בכל העדות היא c.35delG, עם שכיחות נשאות של 2.5-4% בקרב האוכלוסייה היהודית הכללית, והמוטציה השכיחה ביותר בקרב אשכנזים היא c.167delT, עם שכיחות נשאות של 4-7.5% בקרב אשכנזים. המוטציות הידועות באוכלוסייה היהודית בישראל מפורטות בטבלה 2. אצל אשכנזים שכיחה גם מוטציה בגן לחירשות המקודד את החלבון קונקסין 30.

אפיוני החירשות הנגרמת על ידי הגנים המקודדים לקונקסין 26 ולקונקסין 30 דומים:

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 אל-תסמונתית (מופיעה כליקוי יחיד).
4. אין לחירשות סיבה נראית לעין.

אלה האפיונים השכיחים של חירשות הנגרמת כתוצאה ממוטציה בגנים המקודדים לקונקסין 26 ו/או לקונקסין 30, אך לעיתים, קיימת שונות במידת החומרה של החירשות אך באותה משפחה. למשל, נצפו מקרים של קונקסין 26 עם ליקוי שמיעה בינוני או אף קל באותה משפחה שיש בה גם חירשות עמוקה. במקרים נדירים ביותר מופיעה מחלת עור אצל חירשים כתוצאה ממוטציה דומיננטית בגן המקודד לקונקסין 26.

אצל ילדים רבים, ללא היסטוריה משפחתית של חירשות, נמצאו מוטציות בגן זה.

למה עלי לעשות בדיקת קונקסין?

אבחון שיבוש (מוטציה) בגן המקודד קונקסין מזהה את גורם החירשות ומאפשר לצפות את מהלכה (ברוב המקרים ליקוי השמיעה יציב ולא מחמיר). האבחון עשוי גם לעזור בהחלטות לגבי השיקום השמיעתי (רוב החירשים כתוצאה ממוטציות בגן לקונקסין מפיקים תועלת מירבית ממכשירי שמיעה או משתל של השבול). בנוסף, זיהוי מוטציות בגן לקונקסין 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, ולבסס על המידע כלים בתכנון משפחה, כגון, אבחון טרום לידתי.

כיצד מבוצעות בדיקות קונקסין?

לשם ביצוע הבדיקה נלקחת דגימת דם וממנה מופק הדנ"א. ברוב המכונים הגנטיים נבדקות המוטציות השכיחות באוכלוסייה בקונקסין 26, c.35delG ו-c.167delT. בנוסף, מכיוון שבישראל ידועות מוטציות מסוימות נוספות האופייניות לעדות מסוימות, אלה נבדקות בעדות המתאימות, במעבדות מסוימות, בנוסף למוטציות השכיחות. בגלל המגוון הרחב של המוטציות בקונקסין 26 באוכלוסייה הישראלית, הבדיקה

המומלצת היא בדיקת רצף הגן כולו, אך רק במספר מצומצם של מעבדות קליניות בארץ בודקים את כל רצף הגן. במספר מעבדות משלבים את שתי השיטות ובודקים את הרצף של הגן לקונקסין 26 רק לאחר שנשללו המוטציות השכיחות. במקרים בהם התגלתה רק מוטציה אחת בגן לקונקסין 26, או שלא נמצאה אף מוטציה, והחירש הוא ממוצא אשכנזי, בודקים את מוטצית החסר הכוללת את הגן לקונקסין 30.

היכן מבוצעות בדיקות הקונקסין?

הבדיקה מבוצעת במעבדות רבות ברחבי העולם. בישראל מתאפשר ביצוע הבדיקה דרך כל קופות החולים, המפנות את לקויי השמיעה למכונים 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 לקונקסין 26, לקונקסין 30 וכן המוטציות לתסמונת אשר; בקרב אשכנזים, המוטציה בגן *PCDH15* ובקרב הצפון-אפריקאים, המוטציה בגן *USH1B*.

אילו שאלות עלי לשאול לפני בדיקות קונקסין?

- איזה סוג בדיקה של קונקסין 26 נעשית? האם יבדק כל הרצף של הגן או רק המוטציות השכיחות?** מומלץ לבחור מעבדה שתבדוק את כל הרצף של הגן. יש לזכור כי אם המעבדה שוללת נוכחות מוטציות שכיחות, עדיין ישנה האפשרות שקיימת מוטציה נדירה יותר שיכולה להתגלות רק בבדיקת כל הרצף.
- מה 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*-*c.167delT*. במעבדות אחרות בודקים את הרצף כולו וזו הבדיקה הרצויה יותר.
- כמה זמן לאחר הבדיקה יתקבלו תוצאות?** ברוב המעבדות מתקבלות תוצאות בין 2–6 שבועות לאחר הבדיקה.

כיצד מפרשים את תוצאות בדיקות הקונקסין?

קיימות ארבע אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

- 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.
- לא התגלו מוטציות בגנים המקודדים לקונקסין 26 ולקונקסין 30.** כאשר לא נמצאות מוטציות ספציפיות בקונקסין 26, יש לוודא שכל הרצף נבדק. אם לא התגלו מוטציות בכל הרצף של הגן, וגם נשללה מוטצית החסר בקונקסין 30, מניחים שהגורם לחירשות אינו מוטציות בקונקסין.
- נמצאה רק מוטציה אחת.** אם נמצאה רק מוטציה אחת בקונקסין 26 (למשל, *c.35delG/+*), והנבדק הוא ממוצא אשכנזי, יבדק גם הגן לקונקסין 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 שמדובר בממצא מקרי, כך שחירש הינו נשא של מוטציה 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 שינויים ברצף הגן, אך משמעותן אינה ברורה. יש שינויים בגנים שאינם פוגעים בתפקודם. לפעמים מוצאים שינוי ולא ברור אם שינוי מסוים זה גורם לחירשות או לא. כל שינוי כזה מצריך מחקר נרחב על מנת לקבוע בודאות אם הוא גורם למחלה או לא מזיק.

רשימה של כל המוטציות בקונקסין 26 ניתן למצוא באתרים:

<https://deafnessvariationdatabase.org/gene/GJB2>

<https://databases.lovd.nl/shared/variants/GJB2/unique>

חשוב לציין ששמות הגנים הם GJB2 ו-GJB6. אנו משתמשים בשמות החלבוניים המקודדים על ידי גנים אלה, קונקסין 26 וקונקסין 30, בהתאמה, כי אלה השמות המוכרים בציבור.

בדיקת הגן TMC1

היתכן שחירושותי נגרמה כתוצאה ממוטציות בגן TMC1?

מוטציות בגן TMC1 גורמות לחירושות אל-תסמונתית ונפוצות מאוד בקרב יהודים ממוצא מרוקאי. המוטציות גורמות לחירושות עמוקה מלידה. מוטציות בגן זה הן גורם החירושות השני בשכיחותו באוכלוסיה היהודית, לאחר מוטציות בקונקסין 26.

למעלה מ-40% מכלל החירושות האל-תסמונתית בקרב יהודים יוצאי מרוקו נגרמת על ידי 4 מוטציות שונות בגן TMC1 (טבלה 2), כאשר המוטציה השכיחה ביותר היא p.Ser647Pro. מוטציה זו לא נמצאה עד עתה באוכלוסיות אחרות בעולם. אנו ממליצים לבדוק 4 מוטציות אלה אצל כל חירש ממוצא מרוקאי. שתי מוטציות אחרות (טבלה 2) נמצאו באוכלוסיה האשכנזית, אך הן נדירות ואינן נבדקות כשיגרה.

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 גם מוטציות אלה, היועץ הגנטי ימליץ על ריצוף עמוק של פאנל של גנים לחירושות, או על ריצוף אקסומי של כל הגנים, WES.

כיצד מפרשים את תוצאות בדיקת ה-TMC1?

קימות שלוש אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

- 1. לא התגלו מוטציות.** אם נשללו המוטציות שנבדקו, לא ניתן לשלול את הגן כגורם לחירושות 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 לחירושות אינו מוטציות ב-TMC1.
- 2. התגלו שתי מוטציות.** ניתן להניח שהגורם לחירושות הוא המוטציות בגן 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 לחירושות.

המוטציות הידועות ב-TMC1 מופיעות באתרים:

<https://deafnessvariationdatabase.org/gene/TMC1>

<https://databases.lovd.nl/shared/variants/TMC1/unique>

בדיקת הגן STRC

היתכן שחירשותי נגרמה כתוצאה ממוטציות בגן STRC?

מוטציות בגן STRC גורמות לחירשות אל-תסמונתית קלה עד בינונית. המוטציה p.Arg1391Gly נמצאה במשפחה אשכנזית אחת יחד עם מוטציה החסר 15q15.3, הכוללת בין היתר, את החסר של כל הגן STRC. למוטציה חסר זו שכיחות גבוהה באוכלוסיות רבות בעולם, ובקרב העדות היהודיות השונות שכיחות הנשאות מגיעה ל-1.6-1.1%. גבולות החסר אינם קבועים ובהתאם, גודל החסר יכול להיות שונה ממשפחה למשפחה, ולעיתים יכול לגרום לתופעות קליניות נוספות, עליהן מומלץ לברר אצל הגנטיקאי.

כיצד מתבצעת הבדיקה?

לשם ביצוע הבדיקה נלקחת דגימת דם וממנה מופק הדנ"א. בישראל הבדיקה מבוצעת, לאחר שלילת מוטציות בקונקסין, במקרים בהם האודיוגרמה אופינית למוטציות בגן זה. המוטציה p.Arg1391Gly נבדקת על ידי ריצוף אזור המוטציה. מוטציה החסר נבדקת על ידי צ'יפ גנטי (CMA – Chromosomal microarray). אם נשללות מוטציות אלה, היועץ הגנטי ימליץ על ריצוף עמוק של פאנל של גנים לחירשות או על ריצוף אקסומי של כל הגנים, WES.

כיצד מפרשים את תוצאות הבדיקה?

קימות שלוש אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

- 1. לא התגלו מוטציות.** אם נשללו מוטציות מסוימות שנבדקו, לא ניתן לשלול את הגן הנבדק כגורם לחירשות אלא שוללים רק את המוטציות המסוימות שנבדקו. כאשר אפיוני האודיוגרמה מתאימים לליקוי בגן STRC וליקוי השמיעה הוא קל-בינוני, מומלץ לעשות בדיקת צ'יפ גנטי לאיתור החסר הכולל את הגן STRC. אם לא נמצא החסר וגם 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 השנייה מסיבה כל שהיא, או שהמוטציה היא דומיננטית או שאינה קשורה לחירשות.

המוטציות הידועות ב-STRC מופיעות באתרים:

<https://deafnessvariationdatabase.org/gene/STRC>

<https://databases.lovd.nl/shared/variants/STRC/unique>

בדיקת הגן אוטופרלין (OTOF) הגורם לנאורופתיה אודיטורית

היתכן שחירושותי נגרמה כתוצאה ממוטציות בגן OTOF?

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

מוטציות בגן אוטופרלין נמצאו במשפחה ממוצא סורי. המוטציות בגן זה (טבלה 2) גורמות לחירושות עמוקה מלידה עם נאורופתיה אודיטורית. שתל קוכלארי 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, היועץ הגנטי ימליץ על ריצוף עמוק של פאנל של גנים לחירושות או על ריצוף אקסומי של כל הגנים, WES.

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 לחירושות 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 לחירושות אינו מוטציות ב-OTOF.
- 2. התגלו שתי מוטציות.** ניתן להניח שהגורם לחירושות 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 השנייה מסיבה כל שהיא, או שהמוטציה היא דומיננטית או שאינה קשורה לחירושות.

המוטציות הידועות ב-OTOF מופיעות באתרים:

<https://deafnessvariationdatabase.org/gene/OTOF>

<https://databases.lovd.nl/shared/variants/OTOF/unique>

בדיקת גנים הגורמים לליקויים מבניים בשבלול (קוכליאה)

הייתכן שחירשותי נגרמה כתוצאה ממוטציות באחד הגנים המעורבים בליקויים מבניים של השבלול?

ליקויי שמיעה מסויימים נגרמים כתוצאה משינויים מבניים של השבלול. שינויים כאלה נצפים ב-CT או ב-MRI של האוזן הפנימית. השינויים בשבלול נעים ממצב של הגדלת התעלה הווסטיבולרית (Enlarged Vestibular Aqueduct, EVA) ועד ליקוי ע"ש מונדיני, שבו השבלול, שבמצב תקין יש לו 2.5 סיבובים, נסתם באופן חלקי או מלא, ולעתים ניתן לראות, למשל, 1.5 סיבובים של השבלול במקום 2.5 הסיבובים הנורמלים.

מוטציות הגורמות לליקויים מבניים של השבלול התגלו בארץ בשלושה גנים, **SLC24A4** (פנדרין) **POU3F4** ו-**SIX1**. מוטציות ב-**SLC26A4** גורמות לתסמונת פנדרד או לחירשות אל-תסמונתית. מוטציות ב-**POU3F4** גורמות לחירשות אל-תסמונתית בעלת איפיונים דומים לזו הנגרמת על ידי מוטציות ב-**SLC26A4**, ומוטציות ב-**SIX1**, גם כן גורמות לשיבושים מבניים בשבלול.

המוטציות האל-תסמונתיות בכל אחד מהגנים האלה מתגלות בדרך כלל אצל חירשים עם:

- שינויים מבניים בשבלול מסוג EVA או מונדיני, או כל שיבוש מבני אחר, ונראים ב-CT או ב-MRI של האוזן הפנימית.
- חירשות מלידה, או ליקוי שמיעה טרום שפתי בינוני עד חמור, שלעתים מחמיר עם הזמן, או חירשות שמתחילה לאחר רכישת השפה.

במקרים של תסמונת פנדרד כתוצאה ממוטציה ב-**SLC26A4**, הסממנים הקלינים הנוספים הם:

1. הגדלה של בלוטת התריס.

2. לעיתים גם הפרעות בתפקוד בלוטת התריס.

כ-4% מכלל החירשות האל-תסמונתית באוכלוסיות שונות בעולם מיוחסים למוטציות בגן **SLC26A4**. בישראל התגלתה מוטציה אחת חדשה, c.1458-1459InsT, אצל חירש אל תסמונתי ממוצא איראני, שחירשותו החלה בגיל 6 ותוך שנים ספורות התדרדרה לחירשות עמוקה. בבדיקת ה-CT שלו נראתה הגדלה של התעלה הווסטיבולרית. מוטציות נוספות ב-**SLC26A4**, p.Leu117Phe ו-p.Thr193Ile, נמצאו במשפחות ממוצא מצרי-טורקי ואשכנזי, בהתאמה, עם חירשות חמורה-עמוקה מלידה. למוטציה האשכנזית, p.Leu117Phe, שכיחות נשאות גבוהה מאוד, של כ-2%, בקרב אשכנזים.

מוטציות בגן **POU3F4** התגלו בארץ אצל חירשים עם מונדיני. המוטציה p.Gln79* נמצאה במשפחה אשכנזית והמוטציה c.853-854delAT, אצל משפחה ממוצא בולגרי. אופן ההורשה של מוטציות אלה הוא בתאחיזה למין, ולעיתים נצפה ליקוי שמיעה קל גם אצל נשים נשאות.

מוטציה נוספת, p.Lys132Asn בגן **SIX1**, היא מוטציה דומיננטית שנמצאה במשפחה אשכנזית, אצל ארבעה ילדים עם עיוותים גרמיים בשבלול שנצפו בבדיקת CT.

מכיוון שאופן ההורשה של **SLC26A4** הוא אוטוזומלי רצסיבי, אופן ההורשה של **POU3F4** הוא בתאחיזה ל-X, ואופן ההורשה של **SIX1** הוא דומיננטי, ניתן להיעזר בכך לשם אבחנה מבדלת, ובהתאם, לבדוק

רק את הגן המתאים לאופן ההורשה. אך אם לא ניתן לקבוע את אופן ההורשה לפי עץ המשפחה, אנו ממליצים לבדוק את המוטציות הידועות בשלושת הגנים אצל כל חירש עם שינויים בעצם הטמפורלית, ואם מוטציות אלה נשללות, רצוי לבדוק את הגנים האלה בשלמותם.

ניצד מתבצעת הבדיקה?

לשם ביצוע הבדיקה נלקחת דגימת דם וממנה מופק הדנ"א. בישראל הבדיקה מבוצעת, לאחר שלילת מוטציות בקונקסין, במקרים בהם קיימים שינויים מבניים בשבלול (בעצם הטמפורלית) שנצפו ב-CT או ב-MRI, ונבדקות רק המוטציה שהתגלו בקרב היהודים, לפי ארץ המוצא ולפי אופן ההורשה. אם נשללות מוטציות אלה, היועץ הגנטי ימליץ על ריצוף עמוק של פאנל של גנים לחירושות או על ריצוף אקסומי של כל הגנים, WES.

ניצד מפרשים את תוצאות הבדיקה?

קיימות שלוש אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

- 1. מוטציה 'יהודית' לא התגלתה.** אם נשללו המוטציות המסוימות שנבדקו, לא ניתן לשלול את הגן הנבדק כגורם לחירושות אלא שוללים רק את המוטציות המסוימות שנבדקו. מכיוון שמוטציות ב-*SLC26A4* שכיחות מאוד באוכלוסיות רבות בעולם, רצוי להמשיך ולבדוק את כל הגן, כאשר יש שינויים בעצם הטמפורלית, או לפחות את המוטציות השכיחות ביותר באוכלוסיות העולם.
2. במקרה של *SLC26A4*, אופן ההורשה רצסיבי, ולכן צריכות להיות שתי מוטציות על מנת לגרום לחירושות.
3. במקרה של אופן הורשה בתאחיזה ל-X, כמו *POU3F4*, נקבות 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.
4. במקרה של *SIX1*, אופן ההורשה דומיננטי, כלומר, מוטציה אחת גורמת לליקוי שמיעה.

המוטציות הידועות ב-*SLC26A4*, ב-*POU3F4* וב-*SIX1*, מופיעות באתרים:

<https://deafnessvariationdatabase.org/gene/POU3F4>

<https://deafnessvariationdatabase.org/gene/SLC26A4>

<https://deafnessvariationdatabase.org/gene/SIX1>

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 הראייה (רטיניטיס פיגמנטוזה) ונוכחות הפרעות ווסטיבולריות. הקבוצה USH1 היא החמורה ביותר ומאופיינת בחירשות עמוקה מלידה, גיל ההתחלה של ליקוי הראייה 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 אל-תסמונתית. בישראל התגלו שתי מוטציות בשני גנים שונים אצל ילדים אשכנזים מתחת לגיל 10, שהיו מאובחנים בטעות כחרישים אל-תסמונתיים. בדיקת ראייה 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.Arg245 בגן *PCDH15* הגורמת לתסמונת אשר מסוג USH1F, ואחראית ליותר מחצי ממקרי תסמונת אשר באוכלוסיה היהודית האשכנזית, והמוטציה c.238-239InsC בגן *USH1C* הגורמת לתסמונת אשר מסוג USH1C, גם כן בקרב אשכנזים. מוטציה נוספת בגן זה, c.1220delG, נמצאה אצל משפחה אחת ממוצא תימני.

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

מוטציות בגן נוסף, *USH2A* (טבלה 2), 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 מוחלט, או שמתדרדר בקצב איטי מאוד. גם ילדים אלה מאובחנים בטעות כלוקים בחירשות אל-תסמונתית, 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* ו-*USH1C* 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 אינדקציה 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 השנייה מסיבה כל שהיא, או שהמוטציה היא דומיננטית או שאינה קשורה לחירשות.

במסגרת בדיקות סקר במהלך ההריון לזוגות החפצים בכך, נבדקות המוטציות המוכרות בגנים המקודדים לקונקסין 26 ולקונקסין 30, וכן המוטציה שנמצאה בקרב אשכנזים בגן *PCDH15* והמוטציה שדווחה בעבר באוכלוסיה היהודית הצפון-אפריקאית בגן *USH1B*.

בדיקת גנים רצסיביים נוספים באוכלוסיה היהודית

CABP2

- המוטציות c.655(+1)G>T p.Glu84Lys נמצאו במשפחה אחת ממוצא אשכנזי וסורי-טוניסאי, בהתאמה
- חירשות בינונית-עמוקה מלידה

קדהרין 23 (CDH23)

- המוטציה p.Val2635Phe נמצאה במשפחות ממוצא אלג'ירי
- חירשות עמוקה מלידה

CEACAM16

- המוטציה p.Arg235Cys נמצאה במשפחה ממוצא אירני
- ליקוי שמיעה בינוני המתחיל בגיל ההתבגרות

CLPP

- המוטציות p.Arg78Pro ו-p.Leu58Arg נמצאו במשפחה ממוצא מרוקאי
- חירשות עמוקה מלידה
- נאורופתיה אודיטורית
- מוטציות ב-CLPP מעורבות בתסמונת Perrault הכוללת הפרעה בהתפתחות השחלות, בנוסף לחירשות.
- במשפחה המרוקאית, הילדים החירשים צעירים ולכן לא ברור אם תהיה בעיית פוריות בגיל מבוגר יותר

COL11A2

- המוטציות c.966dupC ו-p.Gly1129Arg נמצאו אצל בני משפחה ממוצא מרוקאי-תימני
- חירשות בינונית-חמורה מלידה
- אצל ההורה המרוקאי הנשא ל-c.966dupC, ואצל ההורה התימני הנשא ל-p.Gly1129Arg, גם כן נמצא ליקוי שמיעה קל יותר, שהחל אחרי גיל 20 בתדירויות גבוהות, ועם הזמן התדרדר בתדירויות אלה לליקוי בינוני-חמור

LOXHD1

- המוטציות c.46delC, *p.Arg1494 ו-*p.Arg1572 נמצאו במשפחות ממוצא אשכנזי
- חירשות בינונית-חמורה מלידה, מתדרדרת עם הגיל

מיזדין 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

מיזין 7A (MYO7A)

- המוטציות c.2187+1G>A יחד עם המוטציה p.Gly214Arg נמצאה במשפחה ממוצא אשכנזי-מרוקאי, עם תסמונת אשר מסוג 1B (USH1B), עם חירושות עמוקה מלידה
- המוטציה p.Asn207Ser נמצאה במשפחה אוזבקיסטית עם חירושות אל-תסמונתית חמורה מלידה
- המוטציות p.Val10Ala ו-p.Arg657Trp התגלו במשפחה ממוצא טורקי עם ליקוי שמיעה אל-תסמונתית בינוני מלידה

מיזין 15A (MYO15A)

- המוטציות p.Arg2728His ו-c.373delCG יחד נמצאו במשפחה ממוצא אשכנזי עם חירושות בינונית-חמורה מלידה, שמחמירה עם הזמן
- המוטציה p.Asp2823Asn התגלתה במשפחה ממוצא אירני עם חירושות עמוקה מלידה
- המוטציה Del3446Ins23 נמצאה במשפחה ממוצא קווקזי עם חירושות עמוקה מלידה
- המוטציה p.Gly3287Gly נמצאה, יחד עם מוטציות ידועות אחרות, במשפחות ממוצא אשכנזי, עם חירושות בינונית-עמוקה שמתדרדרת עם הזמן

SYNE4

- המוטציה c.316delAT התגלתה בשתי משפחות ממוצא עירקי
- ליקוי השמיעה מתחיל בילדות, לאחר גיל רכישת שפה
- ליקוי השמיעה מתחיל בתדירויות גבוהות ומתדרדר לכל טווח התדירויות

TECTA

- המוטציה p.Thr83Met נמצאה במשפחה ממוצא אשכנזי
- ליקוי שמיעה בינוני-חמור מלידה

היתכן שחירושותי נגרמה כתוצאה ממוטציות באחד מהגנים האלה?

מוטציות בכל אחד מהגנים ברשימה גורמות לחירושות אל-תסמונתית כאשר הן נמצאות בשני העותקים של הגן (כלומר, עותק אחד מורש מהאם והשני מהאב). מוטציות בכל אחד מגנים אלה אינן שכיחות באוכלוסיה היהודית, ונמצאו עד כה במספר מועט של משפחות, או אף במשפחה אחת בלבד, ממוצא מסוים. המוטציות בגנים הרצסיבים השונים גורמות ברובן לחירושות מלידה, אך יש יוצאים מן הכלל, כמו מיזין 3A המעורב בליקוי שמיעה המתחיל בשנות העשרים, ו-SYNE4, הגורם לליקוי שמיעה, המתחיל בילדות, לאחר רכישת שפה.

ישנם גנים מסוימים ששינויים (מוטציות) מסוימים בהם גורמים לחירושות אל-תסמונתית, ואילו שינויים אחרים גורמים לחירושות תסמונתית, כמו למשל, MYO7A. כמו כן, לעתים, מתגלות מוטציות בגנים הידועים כמעורבים בחירושות תסמונתית, אך לא ניתן לראות סממנים קליניים נוספים לחירושות בגלל גיל צעיר של הנבדק, בו עדיין לא מופיעים סממנים נוספים של התסמונת, כמו במקרה של המוטציות בגן CLPP. במקרה זה, רק כאשר הילדים יגיעו לגיל ההתבגרות ניתן יהיה לקבוע אם המוטציות החדשות שנמצאו גורמות לחירושות אל-תסמונתית, או לתסמונת Perrault הכוללת בעיה בשחלות בנוסף לחירושות.

בטבלת הגנים ניתן לבדוק באילו עדות נמצאו מוטציות בגנים שונים. אנו ממליצים לבדוק מוטציות אלה בהתאם לארצות המוצא ולאייפוינו 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, היועץ הגנטי ימליץ על ריצוף עמוק של פאנל של גנים לחירשות או על ריצוף אקסומי של כל הגנים, WES.

כיצד מפרשים את תוצאות הבדיקות?

קימות 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 השנייה מסיבה כל שהיא, או שהמוטציה היא דומיננטית או שאינה קשורה לחירשות.

המוטציות הידועות בגנים לחירשות מופיעות באתר:

<https://deafnessvariationdatabase.org/>

בדיקת גנים דומיננטיים באוכלוסיה היהודית

ATOH1

- המוטציה c.1030delC בגן *ATOH1* נמצאה במשפחה יהודית ממוצא **עירקי**
- ליקוי השמיעה מתחיל בילדות, לאחר רכישת שפה
- תחילה נפגעת השמיעה בתדירויות גבוהות ובהמשך הליקוי מחמיר ופוגע בכל טווח התדירויות

ATP2B2

- המוטציה p.Gln345* בגן *ATP2B2* נמצאה במשפחה ממוצא **אשכנזי**
- ליקוי שמיעה מלידה, בינוני בתדירויות נמוכות, עד עמוק בתדירויות גבוהות

COCH

- המוטציות p.Ile372Thr ו-p.Leu387Phe בגן *COCH* נמצאו במשפחות ממוצא **אשכנזי**
- ליקוי השמיעה מתחיל בגיל ההתבגרות או מאוחר יותר
- ליקוי השמיעה קל-בינוני בתדירויות נמוכות, הולך ומחמיר עם העלייה בתדירויות, ומגיע עד חירשות עמוקה בתדירויות גבוהות

EYA4

- המוטציה c.439delC בגן *EYA4* התגלתה במשפחה **אשכנזית**
- המוטציה p.Tyr574Lys נמצאה במשפחה ממוצא **עירקי**
- ליקוי השמיעה מתחיל בילדות, לאחר גיל רכישת שפה
- ליקוי השמיעה מתחיל כבינוני-חמור ומחמיר עם הזמן

GATA3

- המוטציה c.681ins35 בגן *GATA3* נמצאה אצל בן משפחה ממוצא **אשכנזי** הסובל מתסמונת HDR (hypoparathyroidism, deafness, and renal anomalies), הכוללת בנוסף לליקוי השמיעה, גם ליקוי בכליות
- ליקוי שמיעה בינוני חמור מלידה
- המוטציה p.Asp277Asn בגן *GATA3* נמצאה במשפחה ממוצא **אשכנזי-מרוקאי**
- ליקוי שמיעה אליתסמונתי מלידה, בינוני עד עמוק, חמור יותר בתדירויות גבוהות

MITF

- המוטציה p.Leu312Pro נמצאה במשפחה ממוצא **אלגי'רי**
- המוטציה c.981insC בגן *MITF* התגלתה במשפחה ממוצא **אשכנזי**
- המוטציה c.1190delG נמצאה במשפחה ממוצא **מרוקאי**
- שלוש המוטציות גורמות לחירשות עמוקה מלידה ולתסמונת וורדנבורג מסוג 2

MYO6

- המוטציות c.1473del3InsC, c.Arg80* ו-c.3765delC בגן MYO6 התגלו, כל אחת במשפחה **אשכנזית** אחת
- המוטציה c.1452insT נמצאה במשפחה ממוצא **טורקי**
- ליקוי שמיעה מילדות או מגיל ההתבגרות
- המוטציות גורמות לליקוי שמיעה בינוני-חמור בתדירויות גבוהות שעם הזמן מחמיר ופוגע בכל טווח התדירויות

MYO7A

- המוטציה p.Ala230Val בגן MYO7A נמצאה במשפחה ממוצא **אשכנזי**
- ליקוי שמיעה חמור-עמוק מילדות

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

SOX10

- המוטציה c.125_132del8 בגן SOX10 נמצאה במשפחה ממוצא **אשכנזי** עם תסמונת קלמן
- חירשות עמוקה מלידה
- אין חוש ריח

TECTA

- המוטציות p.Thr1866Met ו-p.Ala963Thr נמצאו כל אחת במשפחה אחת ממוצא **טורקי** והמוטציה p.Asp2006Gly התגלתה במשפחה ממוצא **אשכנזי**
- המוטציות p.Ala963Thr ו-p.Thr1866Met גורמות לליקוי שמיעה מלידה
- המוטציה p.Asp2006Gly גורמת לליקוי שמיעה מילדות
- המוטציות p.Ala963Thr ו-p.Asp2006Gly מעורבות בליקוי שמיעה חמור יותר בתדירויות גבוהות
- המוטציה p.Thr1866Met אחראית לליקוי שמיעה בינוני בתדירויות נמוכות וגבוהות וחמור בתדירויות האמצע (בצורת U)

TJP2

- נמצאו שתי מוטציות, האחת, עותק עודף של הגן כולו שהתגלה במשפחה גדולה ממוצא **טוניסאי**, והשנייה, עודף של חלק מהגן אצל משפחה אחרת מאותו מוצא
- ליקוי השמיעה מתחיל בשנות העשרים לחיים
- תחילה נפגעת השמיעה בתדירויות גבוהות ובהמשך הליקוי מחמיר ופוגע גם בתדירויות בינוניות ונמוכות

WFS1

- המוטציה p.Glu864Lys התגלתה במשפחה **אשכנזית**
- ליקוי שמיעה בינוני מלידה, בצורת U

היתכן שחירושותי נגרמה כתוצאה ממוטציות באחד הגנים שברשימה?

המוצא העדתי ואופי ליקוי השמיעה יקבעו אלו גנים יבדקו. באוכלוסיות אחרות דווחו מוטציות נוספות בגנים אלה הגורמות לאותם סוגי חירושות.

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?

קימות שתי אפשרויות של תוצאות הבדיקה:

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

טבלה 2. גנים ומוטציות המעורבים בחירשות באוכלוסייה היהודית בישראל

ניתן למצוא את הטבלה באתר משרד הבריאות, מידע לאנשי מקצוע (בתחתית העמוד משמאל)
<https://www.health.gov.il/Subjects/Genetics/prof/Pages/default.aspx>

(כיתוב מודגש - שלוש המוטציות השכיחות ביותר בקרב יהודים)

מוצא	תסמונת (סינדרום)	גיל התחלת החירשות	אופן ההורשה	המוטציה	הגן
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.2479(-1)G>A	ANKRD36
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.2589T>G, p.Ser863Arg	
עירק	-	מלידה או מילדות	דומיננטי	c.1030delC	ATOH1
אשכנזי	-	מלידה	דומיננטי	*c.1033C>T, p.Gln345	ATP2B2
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.250G>A, p.Glu84Lys	CABP2
סוריה, טוניס	-	מלידה	רצסיבי	c.655(+1)G>T	
אלג'יר	-	מלידה	רצסיבי	c.7903G>T p.Val2635Phe	CDH23 (קד הרין 23)
אירן	-	גיל ההתבגרות	רצסיבי	c.703C>T, p.Arg235Cys	CEACAM16
מרוקו	נאורופתיה אודיטורית	מלידה	רצסיבי	c.173T>G, p.Leu58Arg	CLPP
אשכנזי	נאורופתיה אודיטורית	מלידה	רצסיבי	c.233G>C, p.Arg78Pro	
תימן	-	<20	דומיננטי	c.1115T>C, p.Ile372Thr	COCH
אשכנזי	-	<18	דומיננטי	c.1159C>T, p.Leu387Phe	
מרוקו	-	הומוזיגוט-מלידה, הטרוזיגוט - <20	סמי דומיננטי	c.967insC	COL11A2 (קולגן 11A2)
תימן	-	הומוזיגוט-מלידה, הטרוזיגוט - <20	סמי דומיננטי	c.3385G>A, p.Gly1129Arg	
אשכנזי	-	מילדות	דומיננטי	c.441delC	EYA4
עירק	-	מילדות	דומיננטי	c.1720_1722delTACinsAAA	
אשכנזי	תסמונת HDR	מלידה	דומיננטי	c.681ins35	GATA3
אשכנזי-מרוקו	-	מלידה	דומיננטי	c.829G>A, p.Asp277Asn	

מוצא	תסמונת (סינדרום)	גיל התחלת החירושות	אופן ההורשה	המוטציה	הגן
עירק	-	מלידה	רצסיבי	IVS1+1 G to A	GJB2 (קונקסין 26)
כל העדות	-	מלידה	רצסיבי	c.35delG	
בוכרה	-	מלידה	רצסיבי	c.51del12insA	
בוכרה	-	מלידה	רצסיבי	*c.72G>A, p.Trp24	
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.94C>T, p.Arg32Cys	
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.109G>A, p.Val37Ile	
אשכנזי, סוריה	-	מלידה	רצסיבי	c.167delT	
עירק	-	מלידה	רצסיבי	c.269T>C, p.Leu90Pro	
הודו	-	מלידה	רצסיבי	c.380G>A, p.Arg127His	
עירק	-	מלידה	רצסיבי	c.400T>A, p.Trp134Arg	
אשכנזי	-	משתנה, גיל מוקדם יותר מדור לדור	דומיננטי	c.224G>A, p.Arg75Gln	
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	(342Kb del(GJB6-D13S1830	GJB6 (קונקסין 30)
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.46delC	LOXHD1
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	*c.4480C>T p.Arg1494	
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	*c.4714C>T, p.Arg1572	
אלג'יר	תסמונת וורדנבורג סוג 2	מלידה	דומיננטי	c.935T>C, p.Leu312Pro	MITF
אשכנזי	תסמונת וורדנבורג סוג 2	מלידה	דומיננטי	c. 981InsC	
מרוקו	תסמונת וורדנבורג סוג 2	מלידה	דומיננטי	c.1190delG	
עירק	-	18<	רצסיבי	c.732(-2)A>G	MYO3A (מיוזין 3A)
עירק	-	18<	רצסיבי	c.1777(-12)G>A	
עירק	-	18<	רצסיבי	*c.3126T>G, p.Tyr1042	
אשכנזי	-	גיל ההתבררות	דומיננטי	*c.238C>T, p.Arg80	MYO6 (מיוזין 6)
טורקיה	-	משתנה	דומיננטי	c.1452insT	

מוצא	תסמונת (סינדרום)	גיל התחלת החירשות	אופן ההורשה	המוטציה	הגן
אשכנזי	-	מילדות	דומיננטי	c.1473del3insC	
אשכנזי	-	מילדות	דומיננטי	c.3765delC	
טורקיה	-	מלידה	רצסיבי	c.29T>C, p.Val10Ala	MYO7A (7A מיוזין)
בוכרה	-	מלידה	רצסיבי	c.620A>G, p.Asn207Ser	
אשכנזי	תסמונת אשר סוג 1B	מלידה	רצסיבי	c.640G>A, p.Gly214Arg	
אשכנזי	-	מילדות	דומיננטי	c.689C>T, p.Ala230Val	
טורקיה	-	מלידה	רצסיבי	c.1969C>T, p.Arg657Trp	
מרוקו	תסמונת אשר סוג 1B	מלידה	רצסיבי	c.2187+1G>A	
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.373delCG	MYO15A (15A מיוזין)
קווקז	-	מלידה	רצסיבי	c.7751_8224del3446ins23	
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.8183G>A, p.Arg2728His	
אירן	-	מלידה	רצסיבי	c.8467G>A, p.Asp2823Asn	
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.9861C>T, p.Gly3287Gly	
סוריה	נאורופתיה אודיטורית	מלידה	רצסיבי	c.4227(+1)G>T	OTOF (אוטופרלין)
סוריה	נאורופתיה אודיטורית	מלידה	רצסיבי	c.5193(-1)G>A	
עירק	-	מלידה	רצסיבי	c.146T>C, p.Val49Ala	PCDH15 (פרוטוקדהרין 15)
אשכנזי	תסמונת אשר סוג 1F	מלידה	רצסיבי	*c.733C>T, p.Arg245	
אשכנזי	מונדיני	מלידה	בתאחיזה למין	*c.235C>T, p.Gln79	POU3F4
בולגריה	מונדיני	מלידה	בתאחיזה למין	c.853delAT	
לוב	-	18<	רצסיבי	c.884del8	POU4F3
אשכנזי	ליקויים מבניים בשבלול	מלידה	דומיננטי	c.396G>C, p.Lys132Asn	SIX1
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.349C>T, p.Leu117Phe	SLC26A4 (פנדרין)
מצרים-טורקיה	-	מלידה	רצסיבי	c.578C>T, p.Thr193Ile	

מוצא	תסמונת (סינדרום)	גיל התחלת החירושות	אופן ההורשה	המוטציה	הגן
אירן	-	מילדות	רצסיבי	c.1458InsT	
אשכנזי	תסמונת קלמן	מלידה	דומיננטי	c.125_132del8	SOX10
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.4171C>G, p.Arg1391Gly	STRC
כל העדות	-	מלידה	רצסיבי	Del 0.1Mb 15q15.3	
מעורב	-	מלידה	רצסיבי	Del 18,645bp: chr15:43,892,353-43,910,998	
עירק	-	מילדות	רצסיבי	c.228delAT	SYNE4
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.248C>T, p.Thr83Met	TECTA
טורקיה	-	מלידה	דומיננטי	c.2887G>A, p.Ala963Thr	
טורקיה	-	מלידה	דומיננטי	c.5497C>T, p.Thr1866Met	
אשכנזי	-	מילדות	דומיננטי	c.6017A>G, p.Asp2006Gly	
טוניס	-	20<	דומיננטי	Inverted duplication	TJP2
טוניס	-	20<	דומיננטי	EX 1-7 duplication	
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.15insA	TMC1
אשכנזי	-	מלידה	רצסיבי	c.674C>T, p.Pro225Leu	
מרוקו	-	מלידה	רצסיבי	*c.1165C>T, p.Arg389	
מרוקו	-	מלידה	רצסיבי	c.1210T>C, p.Trp404Arg	
מרוקו	-	מלידה	רצסיבי	*c.1810C>T, p.Arg604	
מרוקו	-	מלידה	רצסיבי	c.1939T>C, p.Ser647Pro	
אשכנזי	תסמונת אשר סוג 1C	מלידה	רצסיבי	c.238InsC	USH1C (הרמוני)
תימן	תסמונת אשר סוג 1C	מלידה	רצסיבי	c.1220delG	
עירק	תסמונת אשר סוג 2A	מלידה	רצסיבי	c.239 InsGTAC	USH2A
אשכנזי	תסמונת אשר סוג 2A	מלידה	רצסיבי	c.3368A>G, p.Tyr1123Cys	
אשכנזי	-	מלידה	דומיננטי	c.2590G>A, p.Glu864Lys	WFS1

תודות

תודה להילה ולחי כהן ולמשפחתם שניאותו לחשוף את עצמם על מנת לעזור לאחרים להבין את גורמי החירשות

תודה מיוחדת לפרופ' משה פרידמן אשר תרם מזמנו, מניסיונו ומהידע המקצועי שלו להצלחת המחקר ולפרסום הראשון של חוברת זו

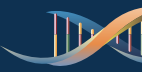
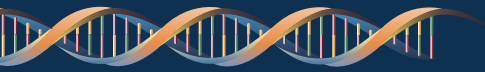
Acknowledgments

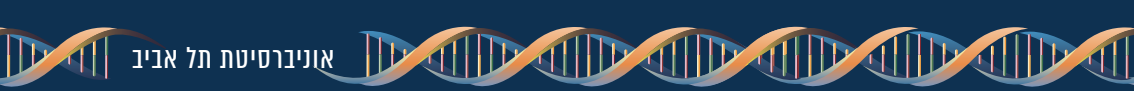
We would like to thank **Dr. Heidi Rehm** and the Harvard Medical School Center for Hereditary Deafness for their permission to translate and modify the brochure

Karen B. Avraham, Ph.D., Full Professor
Zippora Brownstein, Ph.D., Research Associate
Department of Human Molecular Genetics and Biochemistry
Sackler School of Medicine, Room 1003
Tel Aviv University, Ramat Aviv, Tel Aviv 6997801

Tel: 972-3-640-6417
Fax: 972-3-640-9360
URL: www.tau.ac.il/~karena

ליצירת קשר עם המעבדה של פרופ' קרן אברהם:
brownste@tauex.tau.ac.il; ד"ר צפורה בראונשטיין







המחלקה לגנטיקה מולקולרית
של האדם ולביוכימיה
הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר
אוניברסיטת תל אביב

