

Дунгийн гажиг хөгжил (Мондини хам шинж)-тэй Монгол хүнд генийн мутацийг тогтоосон үр дүн

Э.Жаргалхүү¹, Б.Цэрэндулам², Ж.Маралгоо², М.Заяа², Б.Энхтуяа², Б.Өлзий², Э.Янжинлхам², Ц.Чулуун-Эрдэнэ², Г.Баясгалан¹, Chen-Chi Wu³, Cheng-Yu Tsai³, Yin-Hung Lin³, Yi-Hsin Lin³, Yen-Hui Chan³, Chuan-Jen Hsu³, Wei-Chung Hsu³, Pei-Lung Chen³

¹Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, Чих хамар хоолойн тэнхим

²ЭМЖЖ Чих хамар хоолойн эмнэлэг

³Тайваны Үндэсний Их Сургууль, Чих хамар хоолойн тэнхим

Цахим шуудан: jargalkhuu@mnums.edu.mn. Утас:9998044

Түлхүүр үг:

Мэдрэх-мэдрэлийн сонсгол бууралт, удамшлын шалтгаант сонсгол бууралт, бүрэн-экзо-мын-дараалал, ауто-сомын рецессив сонсгол бууралт,

Товч утга:

Үндэслэл: Эрдэмтдийн судалгааны таамаглалаар дэлхийн нийт хүн амын 5-8% нь мэдрэл-мэдрэхүйн сонсгол бууралттай байх магадлалтай бөгөөд мэдрэл-мэдрэхүйн сонсгол бууралтын 50 хувь нь удамшлын шалтгаантай гэж үзэж байна. Удамшлын шалтгаантай сонсгол бууралтын 75-80% нь ауто-сомын рецессив хэлбэрээр удамшдаг байна.

Зорилго: Дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) болон Мондини гаж хөгжилтэй мэдрэл-мэдрэхүйн сонсгол бууралттай Монгол хүнд SLC26A4 ген, түүний хувилбаруудын онцлогийг илрүүлэх зорилго тавив.

Арга, аргачлал: Бид 2022-2024 оны хооронд шалтгаан тодорхойгүй хүнд хэлбэрийн сонсголын бууралттай 500 хүний чамархай ясны КТГ шинжилгээгээр Дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл(EVA)-тэй, дунгийн эргэлтийн дутуу хөгжил (1.5 turns of cochlea with cystic apex- incomplete partition type II)-тэй, Мондинийн хам шинжтэй, мэдрэл-мэдрэхүйн шалтгаан тодорхойгүй сонсгол бууралт бүхий нийт 13 хүнийг сонгон авч, бүрэн-экзо-мын-дараалал WES (Whole exome sequencing) шинжилгээг Тайваны үндэсний их сургуулийн ЧХХ-н клиникийн удам зүйн лабораторид хийв.

Үр дүн: Молекул генетикийн шинжилгээгээр судалгаанд хамрагдсан 13 хүнээс би-аллель SLC26A4 генийн 8 өөр төрлийн 26-н батлагдсан эмгэг төрүүлэгч хувилбар илэрсэн ба аллелийн давтамжаар с.919-2A>G хувилбар 46% (12/26)-тай давамгайлан илэрч, с.2027T>A (p.L676Q) хувилбар 19% (5/26), с.1318A>T (p.K440X) хувилбар 11% (3/26), с.1229C>T (p.T410M) хувилбар 8%(2/26), с.716T>A (p.V239D), с.281C>T (p.T94I), с.1546dupC, с.1975G>C (p.V659L) хувилбарууд нь тус бүр 4% (1/26)- тай илрэв. Судалгаанд хамрагдсан 11 нас (SLC26A4: с.919-2A>G)-тай болон 7 нас (SLC26A4: с.919-2A>G, SLC26A4: с.2027T>A (p.L676Q)-тай хоёр эрэгтэй хүүхэд эрүүл сонсголын төрсөн бөгөөд давшингүй явцтайгаар сонсгол буурсан байлаа.

Дүгнэлт: Дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) болон Мондини гаж хөгжил бүхий Монгол хүнд би-аллель SLC26A4 генийн мутацийн 26 хувилбар илэрсэн бөгөөд аллелийн давтамжаар с.919-2A>G хувилбар нь хамгийн их бол с.716T>A(p.V239D), с.1546dupC зэрэг ховор хувилбарууд илрэв. Бүрэн-экзо-мын-дараалал (WES) нь Полимераз гинжин урвал(PCR)-ын болон NGS шинжилгээгээр илрээгүй генийн мутацийг тогтоох боломжтойг манай судалгаагаар нотлогдож байна.

Үндэслэл: Эрдэмтдийн судалгааны таамаглалаар дэлхий нийт хүн амын 5-8% нь мэдрэл-мэдрэхүйн хэлбэрийн сонсгол бууралттай байх магадлалтай бөгөөд мэдрэл-мэдрэхүйн сонсгол бууралтын 50 хувь нь генетикийн шалтгаантай гэж үзэж байна¹⁻³. Удамшлын шалтгаант сонсгол бууралтын 75-80% нь аутосоммын рециссив хэлбэрээр удамшдаг бөгөөд эрдэмтдийн судалгаагаар үндэстэн харгалзахгүй хамгийн нийтлэг тохиолдож байгаа эмгэг төрүүлэгч ген нь GJB2 болон SLC26A4 болж байна⁴. Олон эрдэмтдийн өөрийн үндэстнүүдийн дунд хийсэн тархалтын судалгаагаар SLC26A4 генийн эмгэгтөрүүлэгч хувилбарууд нь удамшлын шалтгаант сонсгол бууралтын хамгийн нийтлэг тохиолдох байдлаар GJB2 генийн мутацийн дараа орж байгаа бөгөөд SLC26A4 ген нь 7-р хромосом дээр байрлаж пендрин хэмээх эсийн дотор болон гадна орон зайн хооронд анион солилцох боломжийг олгодог олон дамжлагат трансмембраны уургийг кодолдог байна⁵⁻⁸. Пендрин нь ихэвчлэн дотор чих, бамбай булчирхай, бөөрний эдэд илэрдэг ба SLC26A4 генийн хувилбарууд нь сонсгол бууралтыг үүсгэж, улмаар аутосоммын рецессив хам шинжийн бус сонсгол бууралт бүхий (DFNB4, OMIM #600791) дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) эсвэл Пендредын хам шинж (Pendred, OMIM #605646)-ийн үндсэн шалтгаан болдог байна⁹⁻¹⁴. DFNB4 нь мэдрэл-мэдрэхүй сонсголын бууралт, дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) болон дунгийн гажиг (Мондинийн гаж хөгжил)-тай хавсарсан шинжээр илэрдэг бол Пендредын хам шинж нь дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) болон хоёр талын мэдрэл-мэдрэхүй сонсгол бууралт, иодын солилцооны алдагдал бүхий бамбай булчирхайн зангилаагаар илэрдэг байна¹⁵⁻¹⁷. Эрдэмтдийн судалгаагаар дунгийн үүдэвчийн өргөсөлтэй (EVA) болон дунгийн гажиг (Мондинийн гаж хөгжил) бүхий сонсгол бууралт нь SLC26A4 генийн хувилбаруудтай холбоотой нь тодорхой болсон ч мөн SLC26A4 ба EPHA2 генийн аль хувилбарууд нь Pendred хам шинжийг үүсгэж байгааг, мөн ховор тохиолдож байгаа KCNJ10 болон FOXI1 гэсэн өөр хоёр ген нь аль дунгийн үүдэвчийн өргөсөлтэй холбоотой нь маргаантай хэвээр байна^{6,17-20}.

SLC26A4 ген нь сайтар судлагдаж байгаа бөгөөд, кодлох бүсийг бүхэлд нь хамарсан 100 гаруй эмгэг төрүүлэгч хувилбарууд бүртгэгдсэн байна¹¹.

Судалгаагаар сонсгол хамааралт генийн мутацийн зонхилон илрэх хувилбарууд нь үндэстэн, ястнуудын хооронд ихээхэн ялгаатай байгаа ба жишээлбэл: SLC26A4 генийн мутацийн хувилбарууд нь Кавказ үндэстний дунд p.T416P ба c.1001G>A мутаци, Япон болон Солонгос үндэстний дунд p.H723R мутаци, Тайваны хан үндэстний дунд c.919-2A>G мутацийн хувилбар

илүү түгээмэл илэрч байна²¹⁻²⁹.

Удамшлын сонсголын бууралтыг оношлоход өвчний түүх, үзлэг, сонсголын шинжилгээ, дүрс оношилгоо (жишээ нь, чамархай ясны компьютер томографын шинжилгээ), молекул генетикийн шинжилгээ шаардлагатай бөгөөд эдгээрийг хам шинжийн болон хам шинжийн бус сонсгол бууралтыг ялган оношлоход ашиглаж байна²¹. SLC26A4 генийн нийтлэг хувилбар илрүүлэхэд молекул скрининг шинжилгээ (PCR) нь өртөг хямд боловч шинэ хувилбар илрүүлэхэд учир дутагдалтай ба дараагийн үеийн дараалал тогтоох (NGS-Next-generation sequencing) аргыг SLC26A4 ген зэрэг бусад сонсгол бууралттай хамааралтай өмнө нь судлагдсан хувилбарууд болон шинэ эмгэг төрүүлэгч генийн хувилбаруудыг илрүүлэх зорилгоор оношилгоонд илүү өргөн ашиглаж байна^{6,22,23}. Сүүлийн жилүүдэд генетик судлал шинжлэх ухаан Бүрэн экзомын дараалал (WES) шинжилгээний арга нь оношлогооны үйл явцыг сайжруулах, Менделийн өвчний молекулын оношийг тодорхойлоход чухал үүрэг гүйцэтгэж эхэллээ. Тиймээс WES шинжилгээ нь молекул скрининг болон NGS шинжилгээгээр шийдэгдээгүй тохиолдлуудын оношилгооны үр ашгийг дээшлүүлэхэд илүү ач холбогдолтой болж байна²⁴.

Монгол улсад 2016-2017 онд хийсэн сонсгол бууралттай 188 хүнд хийсэн кохорт судалгаагаар монгол туургатнуудын генетикийн онцлог нь Европ, Азийн бусад хүн амтай харьцуулахад ялгаатай байгаа нь тодорхой болсон бөгөөд мэдрэл-мэдрэхүйн сонсгол бууралт (SNHI)-тэй нийт 188 хүмүүст SLC26A4 аллелийн 3 өөр мутаци хувилбарыг илрүүлж үүнээс c.919-2A>G (1.8%) хувилбарын давтамж хамгийн өндөр байв. Харин Зүүн Азийн хүн амд түгээмэл тохиолддог c.2168A>G хувилбар нь энэ судалгаанд монгол хүнд илрээгүй боловч дунгийн үүдэвчийн өргөсөлтэй холбоотой сонсгол бууралтыг судлаагүй тул судалгааг үргэлжлүүлэн судлах үндэслэл боллоо²⁵⁻³¹.

Зорилго. Дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) болон Мондини гаж хөгжилтэй мэдрэл-мэдрэхүйн сонсгол бууралтай Монгол хүнд SLC26A4 ген, түүний хувилбаруудын онцлогийг илрүүлэх зорилго тавив.

Арга, аргачлал: Бид судалгааг 2022-2024 оны хооронд хийж гүйцэтгэсэн бөгөөд чамархай ясны КТГ шинжилгээгээр дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) дангаар болон дунгийн эргэлтийн дутуу хөгжил (1.5 turns of cochlea with cystic apex-incomplete partition type II)-тэй хавсран илэрсэн Мондини гаж хөгжилтэй, шалтгаан тодорхойгүй сонсгол бууралт бүхий нийт 13 хүнийг сонгон авч зөвхөн бүрэн-экзомын-дарааллын WES (Whole exome sequencing) шинжилгээг дараах дарааллаар хийж гүйцэтгэлээ.

Цусан толбо гарган авах арга зүй: Энэхүү судалгаанд хатаасан цусны толбо ашиглан геномын ДНХ гарган авч Тайваны Үндэсний Их сургуулийн генетикийн лабораторид шинжилгээг хийж гүйцэтгэсэн ба ДНХ-г ялгах үйл явцыг автомат цэвэршүүлэх (MagPurix® 12S, Cat No. ZP01016) машин, бүрдэл урвалж(Cat No. ZP02010)-г ашиглан гүйцэтгэв

WES үнэлгээ, дата боловсруулалт хийсэн арга зүй: ДНХ-ийн WES шинжилгээг Тайваны Үндэсний их сургуулийн (NTUH) Чих хамар хоолойн тасгийн боловсруулсан Ultramer® Иллюмина платформ MiSeq ашиглан гүйцэтгэв [39].Иллюмина платформоос үүсгэсэн бүх хосолсон уншилтуудыг software tools ашиглан зэрэгцүүлж, ангилж, хөрвүүлсэн ба нэг нуклеотидын орлуулах хувилбарууд болон бага хэмжээний делеци/инсерци хувилбаруудыг тэмдэглэж, PolyPhen-2(HumVar), SIFT, LRT, MutationTaster, MutationAssessor, FATHMM, MetaLR зэрэг хэд хэдэн хэрэгслийг ашиглан эмгэг төрүүлэгчийн үнэлгээг хийв. Хүн ам дахь хувилбарын аллелийн давтамжийг олон-хүн амын мэдээллийн сан болох ANNOVAR-с (жишээ нь gnomAD [42] ба ExAC) болон Тайваний хүн ам дахь аллелийн давтамжийг Тайваний Биобанкны мэдээллийн сангаас гаргаж авав⁴⁰.

Мэдээллийг боловсруулсны дараа эмгэг төрүүлэгч хувилбаруудыг механикаар үнэлэв. Бусад хүн амын мэдээллийн санд аллелийн давтамж 1%-иас их байгаа түгээмэл тархсан эмгэг төрүүлэгч хувилбарууд (жишээ нь, GJB2 генийн c.35delG, p.V37I, c.235delC ба p.M34T мутаци) бүхий хүмүүсийг хассан бөгөөд кодлох бүс эсвэл сплайсинг хэсгүүдэд байршилтай хувилбаруудыг өвчин үүсгэх магадлал өндөр гэж үзээд цаашдын шинжилгээнд зориулж хадгалав. Шүүгдсэн хувилбаруудын эмгэг төрүүлэгч шинжийг Varsome

ашиглан баталгаажуулав⁴⁵. Дүлийрэлт үүсгэх генийн удамших хэлбэрүүд нь (e.g. AD, AR and X-linked) “Online Mendelian Inheritance in Man” (OMIM, <https://www.omim.org/>) мэдээллийн санд бүртгэгдсэн байдаг[46], уг удамших хэлбэр болон пробанд дахь генотип ба фенотипийн хоорондын хамаарал, нөлөөлөлд өртсөн гэр бүл дэх cosegregation хувилбаруудын хамаарлыг харгалзан шүүв. Шүүгдсэн бүх хувилбаруудыг the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)-с гаргасан удирдамжийн дагуу ангилсан бөгөөд зөвхөн “Эмгэг төрүүлэгч/эмгэг төрүүлэх магадлалтай” гэж ангилсан хувилбаруудыг өвчин үүсгэгч гэж үзэв⁴⁷.

Үр дүн: Судалгаанд чамархай ясны КТГ шинжилгээгээр дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) дангаар болон дунгийн эргэлтийн дутуу хөгжил (1.5 turns of cochlea with cystic apex- incomplete partition type II)-тэй хавсран, дунгийн гажиг (Мондини хам шинж)-тэй шалтгаан тодорхойгүй сонсгол бууралт бүхий 13 хүнийг сонгон авч судалгааг хийлээ. Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийг хүйсээр ангилахад эрэгтэй 6(46%), эмэгтэй 7(54%) байв. Насны ангиллаар авч үзэхэд нийт 2-18 нас хооронд байсан ба дундаж нас 8 жил байв. Судалгаанд хамрагдсан 13 хүний 3 (23%)-д дунгийн эргэлт хэвийн ч дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) дангаар илэрсэн бол 10 (77%)-д дунгийн дутуу эргэлт болон дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA), Мондини гаж хөгжил хавсарч, бүх хүнд 2 талын чихэнд мэдрэл мэдрэхүйн сонсгол бууралттай байв. Бидний судалгаанд оролцсон 13 хүний 5 (38.5%) нь хүнд зэргийн мэдрэл-мэдрэхүйн, 8(61.5%) нь маш хүнд зэргийн мэдрэл мэдрэхүйн сонсгол бууралттай байсан ба 2 хүн давшингуй хэлбэрээр сонсгол буурсан өгүүлэмжтэй байлаа.

Хүснэгт 1. Мондини хам шинжтэй хүмүүсийн сонсгол бууралтын түвшинг тодорхойлсон дүн

Үзүүлэлт	I зэрэг n=0 (дБ)	II зэрэг n=0(дБ)	III зэрэг n=5(дБ)	IV зэрэг n=8(дБ)
Ясан дамжуулалт /Гц/	500		55.1±1.0	75.0±1.0
	1000		69.2±1.1	81.1±1.2
	2000		79.0±1.2	90.2±1.2
	4000		86.2±1.5	91.1±1.5
Агаарын дамжуулалт /Гц/	500		60.1±1.0	79.0±1.0
	1000		75.2±1.1	81.1±1.2
	2000		82.0±1.2	92.2±1.2
	4000		96.2±1.5	101.1±1.5
Дундаж тоо			77.4дБ	84.3дБ

Судалгаанд хамрагдсан 11 нас (SLC26A4: с.919-2A>G)-тай болон 7 нас (SLC26A4: с.919-2A>G, SLC26A4: с.2027T>A (p.L676Q)-тай хоёр эрэгтэй хүүхдүүд эрүүл сонсголттой төрсөн бөгөөд давшингүй явцтайгаар сонсгол буурсан асуумжтай байлаа.

WES шинжилгээгээр нийт 13 (100%) хүнд би-аллель SLC26A4 генийн мутаци хувилбарууд илрэв. Үүнд 8 өөр төрлийн 26 батлагдсан/эмгэг төрүүлэгч хувилбар илэрсэн ба аллелийн давтамжаар с.919-2A>G хувилбар 46% (12/26)-тай давамгайлан илэрч, с.2027T>A (p.L676Q)

хувилбар 19% (5/26), с.1318A>T(p.K440X) хувилбар 11% (3/26), с.1229C>T (p.T410M) хувилбар 8% (2/26), с.716T>A (p.V239D), с.281C>T (p.T94I), с.1546dupC, с.1975G>C (p.V659L) хувилбарууд нь тус бүр 4% (1/26)-тай илрэв.

Судалгаагаар нийт 13 хүний 2 хүн(MG0295, MG0499)-д SLC26A4 генийн с.919-2A>G гомозигот хувилбар(homozygous variants), 1 хүн(MG0309)-д SLC26A4 генийн с.2027T>A (p.L676Q) гомозигот хувилбар (homozygous variants), 10 хүнд SLC26A4 генийн хувилбарууд хавсарсан гетерозигот байдлаар илрэв. (Хүснэгт 2)

Хүснэгт 2. SLC26A4 генийн мутацийн давтамж

Ген	Илэрсэн хүний №	Илэрсэн хувилбарууд	
		Мутаци хувилбарууд	Давтамж
SLC26A4	MG0295; MG0499; MG0370; MG0293; MG0338; MG0389; MG0419; MG0527; MG0572 MG0309; MG0338; MG0527; MG0626 MG0348; MG0349; MG0419 MG0348; MG0349 MG0293 MG0370 MG0389 MG0626	с.919-2A>G	12
		с.2027T>A (p.L676Q)	5
		с.1318A>T(p.K440X)	3
		с.1229C>T (p.T410M)	2
		с.716T>A (p.V239D)	1
		с.281C>T (p.T94I)	1
		с.1546dupC	1
		с.1975G>C(p.V659L)	1

Чамархай ясны КТГ шинжилгээгээр дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA)-тэй 13 хүний 8-д нь SLC26A4 аллелийн с.919-2A>G мутаци дангаараа илэрсэн бөгөөд давшингүй сонсгол бууралтын өгүүлэмжтэй 2 хүнд SLC26A4 генийн гомозигот генийн мутаци тодорхойлогдлоо.

Хэлцэмж: Эрдэмтдийн таамаглалаар дунгийн эргэлт хэвийн, дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) болон дунгийн Мондини гаж хөгжил нь хоёр талын чихний маш хүнд зэргийн мэдрэл мэдрэхүйн сонсгол бууралтыг үүсгэж байна. Бидний судалгаанд оролцсон дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл(EVA), дунгийн Мондини гаж хөгжилтэй нийт 13 хүний сонсгол бууралт нь 2 талын чихэнд илрэв. Мөн нийт 13 хүний 5(38.5%)-д нь хүнд зэргийн, 8(61,5%)-д нь маш хүнд зэргийн мэдрэл мэдрэхүйн сонсгол бууралт илэрч, хөнгөн болон дунд зэргийн сонсгол бууралт илрээгүй нь бусад судлаачдын судалгаануудтай ижил үр дүн харууллаа.³⁹⁻⁴²

Сонсгол бууралтын хэлбэрийн хувьд ихэнх судалгаануудад SLC26A4 генийн мутаци нь мэдрэл-мэдрэхүйн сонсгол бууралтыг илүүтэй үүсгэдэг хэмээн судлагдсан ч зарим цөөн тохиолдолд холимог болон дамжуулах хэлбэрийн сонсгол бууралт илрэх байдлаар бүртгэгдсэн байна.⁴³ Манай судалгаанд нийт 13 өвчтөн бүгд (100%) мэдрэл-мэдрэхүйн сонсгол бууралттай байсан ба холимог болон дамжуулах хэлбэрийн

сонсгол бууралт илрээгүй нь SLC26A4 генийн мутаци нь илүүтэй мэдрэл-мэдрэхүйн сонсгол бууралт үүсэхэд нөлөөлж буйг харуулж байна.

Сонсгол бууралтын даамжрах явц, цаг хугацааны хувьд мөн харилцан адилгүй байдаг талаар судлагдсан байдаг. Сонсгол бууралт нь төрөлхийн байж болох бөгөөд, давшингүй хэлбэрээр муудах талаар олон ном сэтгүүлд тэмдэглэгдсэн байна. Давшингүй хэлбэрийн сонсгол бууралт нь 17-60% байдаг.⁴⁵⁻⁴⁶ SLC26A4 генийн би-аллель хувилбар нь сонсгол бууралт эрт үед хурдан давшингүй явцтай байж болох мөн сонсгол бууралт даамжрахад толгойн гэмтэл, өндөр халууралт зэрэг хүчин зүйл нөлөөлдөг талаар олон судлаачид бичсэн байдаг.³⁹⁻⁴³ Хамгийн их тэмдэглэгдсэн нөлөөлөх хүчин зүйл нь толгойн гэмтэл юм.⁴⁷⁻⁴⁸ Бидний судалгаанд хамрагдсан 11 нас (SLC26A4: с.919-2A>G)-тай болон 7 нас SLC26A4: с.919-2A>G; SLC26A4: с.2027T>A (p.L676Q)-тай хоёр эрэгтэй хүүхдүүд эрүүл сонсголттой төрсөн бөгөөд давшингүй явцтайгаар сонсгол муудсан асуумжтай байлаа. Мөн судалгаанд оролцсон нийт 13 хүнээс толгойн гэмтэл авсан эсэх асуумжид бүгд үгүйсгэсэн хариулт өгөв.

Өнөө үед молекул генетикийн оношилгоогоор өргөн хүрээний судалгаанууд эрчимтэй хийгдэж SLC26A4 генийн би-аллель эмгэг төрөгч хувилбарууд (гомозигот болон гетерозигот),

SLC26A4 генийн нэг эмгэг төрүүлэгч хувилбар болон FOXI1 ба KCNJ10 генийн нэг эмгэг төрүүлэгч хувилбар хавсарсан үед дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) болон Мондини гаж хөгжил үүсэхэд нөлөөлж буйг харуулсаар байна. Энэ нь үндэстэн бүрд өвөрмөц харилцан адилгүй байдлаар илэрч байна. Жишээ нь: Цакумото болон Пак нарын Япон болон Солонгосын EVA болон Мондини гаж хөгжилтэй хүмүүсийн дунд хийсэн судалгаагаар судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн 80%-д SLC26A4 генийн 2 эмгэг төрүүлэгч хувилбар, 10%-д нэг эмгэг төрүүлэгч хувилбар илэрч, 10%-д ямар нэг эмгэг төрүүлэгч хувилбар илрээгүй байна.^{49,50} Европын болон Хойд Америкийн хүн амд хийсэн судалгаагаар тохиолдлын 25%-д SLC26A4 генийн 2 эмгэг төрүүлэгч хувилбар, 25%-д SLC26A4 генийн 1 эмгэг төрүүлэгч хувилбар илэрч, үлдсэн 50%-д эмгэг төрүүлэгч хувилбар илрээгүй байна.^{51,52} Бидний дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) болон Мондини гаж хөгжил бүхий монгол 13 хүнд WES шинжилгээ хийхэд бүх хүнд буюу 13 хүнд би-аллель SLC26A4 генийн мутаци хувилбарууд илэрсэн нь EVA Мондини гаж хөгжилд хамааралтай болох өмнөх судалгаануудыг баталж байна.

Бидний хийсэн судалгаагаар бусад үндэстний дунд нийтлэг тархсан c.919-2A>G хувилбар 46% (12/26)-тай давамгайлан илэрч, Өмнөд Сибирийн хүнд амд хийсэн судалгаагаар Тува үндэстэнд нийтлэг илрэх c.2027T>A хувилбар нь бидний судалгаанд 19% (5/26)-тай илэрч, Ираны хүн амд хийсэн судалгаанд шинэ (novel) хувилбар хэмээн бүртгэгдсэн c.716T>A (p.V239D), c.1546dupC зэрэг ховор хувилбарууд монгол хүнд илэрсэн нь монголчуудын түүхэн явцын их нүүдэлтэй холбоотой байх магадлалтай

бөгөөд Монгол туургатанг үүсгэж буй олон үндэстэн ястны онцлогтой ч холбоотой байх гэж үзэж байна. Харин Зүүн Азийн хүн амд түгээмэл тохиолддог c.2168A>G хувилбар, Япон болон Солонгосчуудад p.H723R хувилбарууд нь одоогоор энэ судалгаанд илрээгүй байна.^{27,28}

Сүүлийн үед дараагийн-үеийн-дараалал (NGS) болон бүрэн-экзомын-дараалал (WES) зэрэг аргуудын хурдацтай хөгжил нь судлаачдад сонсгол бууралтын үл мэдэгдэх шалтгаан эмгэг төрүүлэгч хувилбаруудыг тодорхойлох боломжийг олгосон байна.³²⁻³⁷ Ялангуяа бүрэн-экзомын-дараалал (WES)-р молекул скрининг (PCR) болон NGS шинжилгээгээр илрээгүй генийн мутацийг тогтоох боломжтойг манай судалгаагаар нотлогдож байна. Бид уг судалгаанд КТГ зурагт EVA & Mondini malformation шинж илэрсэн нийт 13 өвчтөнд WES шинжилгээг ашиглан нэг үе шаттайгаар бүх хүнд буюу 13 (100%) хүнд би-аллель SLC26A4 генийн 8 өөр төрлийн 26 батлагдсан/эмгэг төрүүлэгч хувилбар илрүүлсэн нь цаг хугацаа болон оношилгооны цар хүрээтэйг харуулж байна.

Дүгнэлт:

1. Дунгийн үүдэвчний цоргын өргөсөл (EVA) болон Мондини гаж хөгжил бүхий Монгол хүнд би-аллель SLC26A4 генийн мутацийн 26 хувилбар илэрсэн бөгөөд аллелийн давтамжаар c.919-2A>G хувилбар нь хамгийн түгээмэл байсан бол c.716T>A (p.V239D), c.1546dupC зэрэг ховор хувилбарууд илрүүлээ.

2. Бүрэн-экзомын-дараалал (WES) нь Полимераз гинжин урвал(PCR)-ын болон NGS шинжилгээгээр илрээгүй генийн мутацийг тогтоох боломжтойг манай судалгаагаар нотлогдож байна.

Ном зүй:

1. Deafness and hearing loss [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss]
2. Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening--a silent revolution. *The New England journal of medicine* 2006, 354(20):2151-2164.
3. Al-Ani RM: Various aspects of hearing loss in newborns: A narrative review. *World J Clin Pediatr* 2023, 12(3):86-96.
4. Sakuma N, Moteki H, Takahashi M, Nishio SY, Arai Y, Yamashita Y, Ori-date N, Usami S: An effective screening strategy for deafness in combination with a next-generation sequencing platform: a consecutive analysis. *J Hum Genet* 2016, 61(3):253-261.
5. Hilgert N, Smith RJ, Van Camp G: Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: Which ones should be analyzed in DNA diagnostics? *Mutation Research* 2009, 681(2-3):189-196.
6. Danilchenko VY, Zytsar MV, Maslova EA, Posukh OL: Selection of Diagnostically Significant Regions of the SLC26A4 Gene Involved in Hearing Loss. *Int J Mol Sci* 2022, 23(21).
7. Choi BY, Kim HM, Ito T, Lee KY, Li X, Monahan K, Wen Y, Wilson E, Kurima K, Saunders TL et al: Mouse model of enlarged vestibular aqueducts defines temporal requirement of Slc26a4 expression for hearing acquisition. *J Clin Invest* 2011, 121(11):4516-4525.
8. Dossena S, Rodighiero S, Vezzoli V, Nofziger C, Salvioni E, Boccazzi M, Grabmayer E, Bottà G, Meyer G, Fugazzola L et al: Functional characterization of wild-type and mutated pendrin (SLC26A4), the anion transporter involved in Pendred syndrome. *J Mol Endocrinol* 2009, 43(3):93-103.
9. Alper SL, Sharma AK: The SLC26 gene family of anion transporters and channels. *Mol Aspects Med* 2013, 34(2-3):494-515.
10. Pera A, Dossena S, Rodighiero S, Gandia M, Botta G, Meyer G, Moreno F, Nofziger C, Hernandez-Chico C, Paulmichl M: Functional assessment of allelic variants in the SLC26A4 gene involved in Pendred syndrome and

- nonsyndromic EVA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105(47):18608-18613.
11. Albert S, Blons H, Jonard L, Feldmann D, Chauvin P, Loundon N, Sergeant-Allaoui A, Houang M, Joannard A, Schmerber S et al: SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. *Eur J Hum Genet* 2006, 14(6):773-779.
12. Kim M-A, Kim SH, Ryu N, Ma J-H, Kim Y-R, Jung J, Hsu C-J, Choi JY, Lee K-Y, Wangemann P et al: Gene therapy for hereditary hearing loss by SLC26A4 mutations in mice reveals distinct functional roles of pendrin in normal hearing. *Theranostics* 2019, 9(24):7184-7199.
13. Park HJ, Shaikat S, Liu XZ, Hahn SH, Naz S, Ghosh M, Kim HN, Moon SK, Abe S, Takamoto K et al: Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness. *Journal of medical genetics* 2003, 40(4):242-248.
14. Bassot C, Minervini G, Leonardi E, Tosatto SC: Mapping pathogenic mutations suggests an innovative structural model for the pendrin (SLC26A4) transmembrane domain. *Biochimie* 2017, 132:109-120.
15. Klarov LA, Pshennikova VG, Romanov GP, Cherdonova AM, Solovyev AV, Teryutin FM, Luginov NV, Kotlyarov PM, Barashkov NA: Analysis of SLC26A4, FOXI1, and KCNJ10 Gene Variants in Patients with Incomplete Partition of the Cochlea and Enlarged Vestibular Aqueduct (EVA) Anomalies. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, 23(23).
16. Honda K, Griffith AJ: Genetic architecture and phenotypic landscape of SLC26A4-related hearing loss. *Human genetics* 2022, 141(3-4):455-464.
17. Ito T, Choi BY, King KA, Zalewski CK, Muskett J, Chattaraj P, Shawker T, Reynolds JC, Butman JA, Brewer CC et al: SLC26A4 Genotypes and Phenotypes Associated with Enlargement of the Vestibular Aqueduct. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2011, 28(3):545-552.
18. Wang QJ, Zhao YL, Rao SQ, Guo YF, Yuan H, Zong L, Guan J, Xu BC, Wang DY, Han MK et al: A distinct spectrum of SLC26A4 mutations in patients with enlarged vestibular aqueduct in China. *Clinical Genetics* 2007, 72(3):245-254.
19. Priya Landa A-MD, Kaukab Rajput, Lucy Jenkins and Maria Bitter-Glindzicz Lack of significant association between mutations of KCNJ10 or FOXI1 and SLC26A4 mutations in pendred syndrome/enlarged vestibular aqueducts. *BMC Medical Genetics* 2013, 14:85.
20. Li M, Nishio SY, Naruse C, Riddell M, Sapski S, Katsuno T, Hikita T, Mizapourshafiyi F, Smith FM, Cooper LT et al: Digenic inheritance of mutations in EPHA2 and SLC26A4 in Pendred syndrome. *Nature communications* 2020, 11(1):1343.
21. Kochhar A, Hildebrand MS, Smith RJ: Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med* 2007, 9(7):393-408.
22. Liu Y, Wang L, Feng Y, He C, Liu D, Cai X, Jiang L, Chen H, Liu C, Wu H et al: A New Genetic Diagnostic for Enlarged Vestibular Aqueduct Based on Next-Generation Sequencing. *PLoS One* 2016, 11(12):e0168508.
23. Tian Y, Xu H, Liu D, Zhang J, Yang Z, Zhang S, Liu H, Li R, Tian Y, Zeng B et al: Increased diagnosis of enlarged vestibular aqueduct by multiplex PCR enrichment and next-generation sequencing of the SLC26A4 gene. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 2021:e1734.
24. Yingdi Liu, Yanling Teng, Zhuo Li, Jingyi Cui, Desheng Liang, Lingqian Wu Increase in diagnostic yield achieved for 174 whole-exome sequencing cases reanalyzed 1–2 years after initial analysis, 27 July 2021
25. Campbell, C., et al., Pendred syndrome, DFNB4, and PDS/SLC26A4 identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat*, 2001. 17(5): p. 403-11.
26. Coyle, B., et al., Molecular analysis of the PDS gene in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet*, 1998. 7(7): p. 1105-12.
27. Tsukamoto, K., et al., Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur J Hum Genet*, 2003. 11(12): p. 916-22.
28. Park, H.J., et al., Genetic basis of hearing loss associated with enlarged vestibular aqueducts in Koreans. *Clin Genet*, 2005. 67(2): p. 160-5.
29. Wu, C.C., et al., Prevalent SLC26A4 mutations in patients with enlarged vestibular aqueduct and/or Mondini dysplasia: a unique spectrum of mutations in Taiwan, including a frequent founder mutation. *Laryngoscope*, 2005. 115(6): p. 1060-4.
30. Dai, P., et al., SLC26A4 c.919-2A>G varies among Chinese ethnic groups as a cause of hearing loss. *Genet Med*, 2008. 10(8): p. 586-92.
31. Erdenechuluun, J., et al., Unique spectra of deafness-associated mutations in Mongolians provide insights into the genetic relationships among Eurasian populations. *PLoS One*, 2018. 13(12): p. e0209797
32. Shearer AE, DeLuca AP, Hildebrand MS, Taylor KR, Gurrola J 2nd, Scherer S, et al. Comprehensive genetic testing for hereditary hearing loss using massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(49): 21104–21109. pmid:21078986
33. Diaz-Horta O, Duman D, Foster J 2nd, Sirmaci A, Gonzalez M, Mahdieh N, et al. Whole-exome sequencing efficiently detects rare mutations in autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *PLoS One*. 2012;7(11): e50628. pmid:23226338
34. Walsh T, Shahin H, Elkan-Miller T, Lee MK, Thornton AM, Roeb W, et al. Whole exome sequencing and homozygosity mapping identify mutation in the cell polarity protein GPM2 as the cause of nonsyndromic hearing loss DFNB82. *Am J Hum Genet*. 2010;87(1): 90–94. pmid:20602914
35. Girotto G, Abdulhadi K, Buniello A, Vozzi D, Licastro D, d'Eustacchio A, et al. Linkage study and exome sequencing identify a BDP1 mutation associated with hereditary hearing loss. *PLoS One*. 2013;8(12): e80323.
36. Kim HJ, Won HH, Park KJ, Hong SH, Ki CS, Cho SS, et al. SNP linkage analysis and whole exome sequencing identify a novel POU4F3 mutation in autosomal dominant late-onset nonsyndromic hearing loss (DFNA15). *PLoS One*. 2013;8(11): e79063.
37. Woo HM, Park HJ, Baek JI, Park MH, Kim UK, Sagong B, et al. Whole-exome sequencing identifies MYO15A

- mutations as a cause of autosomal recessive nonsyndromic hearing loss in Korean families. *BMC Med Genet.* 2013;14: 72. pmid:23865914
38. Jargalkhuu.E, Tserendulam.B , Maral-goo.J ,Chen-Chi Wu, Cheng-Yu Tsai, et.al ,Wei-Chung Hsu 3 , Pei-Lung Chen 3Outcomes of identifying deaf-ness gene mutation related idiopathic hearing impairment journal of Mongo-lian otolaryngology society 2023;09
39. Berrettini S, Forli F, Bogazzi F, Neri E, Salvatori L, Casani AP, Franceschini SS. Large vestibular aqueduct syn-drome: audiological, radiological, clinical, and genetic features. *Am J Otolaryngol.* 2005;26(6):363–371. doi: 10.1016/j.amjoto.2005.02.013.
40. Zhou G, Gopen Q, Kenna MA. De-lineating the hearing loss in children with enlarged vestibular aqueduct. *Laryngoscope.* 2008;118(11):2062–2066. doi: 10.1097/MLG.0b013e31818208ad.
41. Valvassori GE, Clemis JD. The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope.* 1978;88(5):723–728. doi: 10.1002/lary.1978.88.5.723.
42. King KA, Choi BY, Zalewski C, Madeo AC, Manichaikul A, Pryor SP, Ferrug-giari A, Eisenman D, Kim HJ, Nipar-ko J, Thomsen J, Butman JA, Griffith AJ, Brewer CC. SLC26A4 genotype, but not cochlear radiologic structure, is correlated with hearing loss in ears with an enlarged vestibular aqueduct. *Laryngoscope.* 2010;120(2):384–389. doi: 10.1002/lary.20722.
43. Gopen Q, Zhou G, Whittemore K, Ken-na M. Enlarged vestibular aqueduct: review of controversial aspects. *Laryngoscope.* 2011;121(9):1971–1978. doi: 10.1002/lary.22083.
44. Reyes S, Wang G, Ouyang X, Han B, Du LL, Yuan HJ, Yan D, Dai P, Liu XZ. Mutation analysis of SLC26A4 in mainland Chinese patients with enlarged vestibular aqueduct. *Otolaryngol Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141(4):502–508. doi: 10.1016/j.otohns.2009.07.004.
45. Arjmand EM, Webber A. Audiometric findings in children with a large vestib-ular aqueduct. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(10):1169–1174. doi: 10.1001/archotol.130.10.1169.
46. Valvassori GE. The large vestibular aqueduct and associated anomalies of the inner ear. *Otolaryngol Clin North Am.* 1983;16(1):95–101. doi: 10.1016/S0030-6665(20)32095-8.
47. Jackler RK, De La Cruz A. The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope.* 1989;99(12):1238–1242. doi: 10.1288/00005537-198912000-00006.
48. Arcand P, Desrosiers M, Dube J, Abe-la A. The large vestibular aqueduct syndrome and sensorineural hearing loss in the pediatric population. *J Oto-laryngol.* 1991;20(4):247–250.
49. Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, Namba A, Abe S, Usami S. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred Syndrome and nonsyndromic hearing loss associat-ed with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2003;11(12):916–922. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201073.
50. Park HJ, Lee SJ, Jin HS, Lee JO, Go SH, Jang HS, Moon SK, Lee SC, Chun YM, Lee HK, Choi JY, Jung SC, Griffith AJ, Koo SK. Genetic basis of hearing loss associated with enlarged vestibular aqueducts in Koreans. *Clin Genet.* 2005;67(2):160–165. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00386.x.
51. Choi BY, Madeo AC, King KA, Zalews-ki CK, Pryor SP, Muskett JA, Nance WE, Butman JA, Brewer CC, Griffith AJ. Segregation of enlarged vestib-ular aqueducts in families with non-di-agnostic SLC26A4 genotypes. *J Med Genet.* 2009;46(12):856–861. doi: 10.1136/jmg.2009.067892.
52. Pryor SP, Demmler GJ, Madeo AC, Yang Y, Zalewski CK, Brewer CC, Butman JA, Fowler KB, Griffith AJ. Investigation of the role of congenital cytomegalovirus infection in the eti-ology of enlarged vestibular aqueducts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(5):388–392. doi: 10.1001/archotol.131.5.388.

Outcomes of identifying enlarged vestibular aqueduct (Mondini malformation) related gene mutation in Mongolian people

Jargalkhuu E¹, Tserendulam B², Maralgoo J², Zaya M², Enkhtuya B², Ulzii B², Ynjinlkam E², Chuluun-Erdene Ts², Chen-Chi Wu³, Cheng-Yu Tsai³, Yin-Hung Lin³, Yi-Hsin Lin³, Yen-Hui Chan³, Chuan-Jen Hsu³, Wei-Chung Hsu³, Pei-Lung Chen³

¹Mongolian National University of Medical Science, School of Medicine, Department of Otorhinolaryngology

²EMJJ ENT-Uni Hospital,

³National Taiwan University Hospital, Department of Otorhinolaryngology

Keywords:

SNHI-Sensorineural hearing impairment, HHI-hereditary hearing impairment, WES-Whole exome sequencing, DFNB, SLC26A4

Background: Hearing loss (HL) is one of the most common sensory disorders, affecting over 5-8% of the world's population. Approximately half of HL cases are attributed to genetic factors. In hereditary deafness, about 75-80% is inherited through autosomal recessive inheritance, and common pathogenic genes include GJB2 and SLC26A4. Pathogenic variants in the SLC26A4 gene are the leading cause of hereditary hearing loss in humans, second only to the GJB2 gene. Variants in the SLC26A4 gene cause hearing loss, which can be non-syndromic autosomal recessive deafness (DFNB4, OMIM #600791) associated with enlarged vestibular aqueduct (EVA) or Pendred syndrome (Pendred, OMIM #605646). DFNB4 is characterized by sensorineural hearing loss combined with EVA or less common cochlear malformation defect. Pendred syndrome is characterized by bilateral sensorineural hearing loss with EVA and an iodine defect that can lead to thyroid goiter. Currently, it is known that EVA is associated with variants in the SLC26A4 gene and is a penetrant feature of SLC26A4-related HL. Predominant mutations in these genes differ significantly across populations. For instance, predominant SLC26A4 mutations differ among populations, including p.T416P and c.1001G>A in Caucasians, p.H723R in Japanese and Koreans, and c.919-2A>G in Han Taiwanese and Han Chinese. On the other hand, there has been no study of hearing loss related to SLC26A4 gene variants among Mongolians, which is the basis of our research.

Aim: We aimed to identify the characteristics of the SLC26A4 gene variants in Mongolian people with Enlarged vestibular aqueduct and Mondini malformation.

Materials and Methods: In 2022-2024, We included 13 people with hearing loss and enlarged vestibular aqueduct, incomplete cochlea (1.5 turns of the cochlea with cystic apex- incomplete partition type II- Mondini malformation) were examined by CT scan of the temporal bone in our study. WES (Whole exome sequencing) analysis was performed in the Genetics genetic-laboratory of the National Taiwan University Hospital.

Results: Genetic analysis revealed 26 confirmed pathogenic variants of bi-allelic SLC26A4 gene of 8 different types in 13 cases, and c.919-2A>G variant was dominant with 46% (12/26) in allele frequency, and c.2027T>A (p.L676Q) variant 19% (5/26), c.1318A>T (p.K440X) variant 11% (3/26), c.1229C>T (p.T410M) variant 8% (2/26), c.716T>A (p.V239D), c.281C>T (p.T94I), c.1546dupC, and c.1975G>C (p.V659L) variants were each 4% (1/26)- revealed. Two male children, 11 years old (SLC26A4: c.919-2A>G) and 7 years old (SLC26A4: c.919-2A>G, SLC26A4: c.2027T>A (p.L676Q)) had history of born normal hearing and progressive hearing loss.

Conclusions: 1. 26 variants of bi-allelic SLC26A4 gene mutation were detected in Mongolian people with EVA and Mondini malformation, and c.919-2A>G was the most dominant allele variant, and rare variants such as c.1546dupC, c.716T>A (p.V239D) were detected.

2. Our study shows that whole-exome sequencing (WES) can identify gene mutations that are not detected by polymerase chain reaction (PCR) or NGS analysis.