بررسی جهش‌های عامل ناشنوایی در ژن *GJB2* در مبتلایان به ناشنوایی حسی-عصبی غیرسندرمی

سمیرا جهانگیری: دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. jahangiri.samira4@gmail.com
***حبیب عنصری**: گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، واحد مرند، دانشگاه آزاد اسلامی، مرند، ایران (* نویسنده مسئول). onsoribiomol@marandiau.aac.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۹/۲ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۱/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: ناشنوایی یکی از شایع‌ترین اختلالات حسی-عصبی ناهمگن با فراوانی ۱ در ۱۰۰۰ می باشد. جهش های عامل بیماری در ژن *GJB2 (CX26)* در جایگاه ژنی *DFNB1* بر روی کروموزوم ۱۳ در موقعیت 13q12 مهم ترین عامل ناشنوایی مادرزادی از نوع اتوزومی مغلوب (Autosomal Recessive Non-Syndromic Hearing Loss-*ARNSHL*) در بیشتر جمعیت ها می باشد. هدف مطالعه حاضر بررسی جهش‌های عامل ناشنوایی در ژن *GJB2* در مبتلایان به ناشنوایی حسی-عصبی غیرسندرمی در مرکز ناشنوایی تبریز می‌باشد.

روش کار: مطالعه توصیفی- آزمایشگاهی حاضر بر روی ۵۰ بیمار مبتلاء به ناشنوایی ارثی غیرسندرومی مراجعه کننده به کانون ناشنوایی تبریز انجام شد. پس از اخذ مقدار ۵ میلی‌لیتر خون وریدی از بیماران، *DNA* ژنومی به روش *RGDE* (Rapid Genomic DNA Extraction- RGDE) استخراج شد. در این مطالعه، شناسایی شایع ترین جهش ژن *GJB2* (*35delG*) به روش AS-PCR و بقیه جهش ها به روش تعیین توالی مستقیم قطعات تکثیری از ناحیه کُدکننده ژن هدف صورت گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه فقط جهش 35delG در ژن *GJB2* در افراد ناشنوا مشاهده گردید. از ۵۰ فرد مطالعه شده، ۱۶ فرد (۳۲٪) نسبت به جهش 35delG هموزیگوت، ۷ فرد (۱۴٪) هتروزیگوت و ۲۷ فرد (۵۴٪) نرمال بودند. در افرادی که نسبت به جهش 35delG هتروزیگوت و یا نرمال بودند جهش دیگری مشاهده نگردید؛ بنابراین جهش 35delG در جمعیت مورد مطالعه با فراوانی نسبی ۳۹٪ می باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد با آنکه جهش 35delG شایع‌ترین جهش عامل ناشنوایی در مبتلایان می‌باشد اما ژن‌های دیگری در بروز ناشنوایی در منطقه نقش دارند و برای شناسایی آن ها نیاز به مطالعات بیشتر می‌باشد؛ بنابراین، بررسی جهش های عامل بیماری برای مراجعه کنندگان به مراکز مشاوره ژنتیکی در قبل از ازدواج و قبل از بارداری پیشنهاد می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ناشنوایی، *GJB2*، جهش

مقدمه

ناشنوایی یکی از شایع‌ترین اختلالات حسی-عصبی ارثی در انسان است. بر اساس آمارهای جهانی از هر ۱۰۰۰ نوزاد زنده یک نوزاد در هنگام تولد دارای نقص شنوایی عمیق یا شدید می‌باشد که ۵۰٪ آن‌ها منشأ ژنتیکی دارند (۱). ۸۵٪ ناشنوایی‌ها الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب (DFNB)، ۱۲-۱۵٪ الگوی اتوزومال غالب (DFNA) و ۱-۳٪ الگوی وراثتی وابسته به جنس (DFNX) را بروز می‌دهند (۲). ناشنوایی تک‌گیر در ۴۰٪ موارد توسط جهش در ژن *GJB2* ایجاد می‌شود. ژن *GJB2* در جایگاه ژنی DFNB1 بر روی کروموزوم ۱۳ در موقعیت 13q12 (Accession number: NG_008358) واقع است و جهش‌های این ژن مهم‌ترین عامل (بیش از ۵۰٪) ناشنوایی مادرزادی از نوع اتوزومال مغلوب می‌باشد. این ژن از دو اگزون و یک اینترون تشکیل شده است و اگزون شماره ۲ تنها توالی کُدکننده ژن *GJB2* است. ژن *GJB2* پروتئینی به نام کانکسین ۲۶ را کدگذاری می‌کند. پروتئین‌های کانکسین در اتصالات شکاف‌دار (Junction Gap) بین‌سلولی مشاهده می‌شود (۳ و ۴).

انواع مختلفی از پروتئین‌های کانکسین از یک خانواده بزرگ ژنی کُدگذاری می‌شوند و در بین آن‌ها کانکسین ۲۶ بیشترین بیان را در حلزون شنوایی انسان دارد که مهم‌ترین نقش را در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-15]

ناشنوایی از نوع غیرسندرومی با الگوی توارثی اتوزومی مغلوب ایفا می‌کند. جهش‌های مختلف در ژن *GJB2* باعث بروز ناشنوایی با الگوی اتوزومی مغلوب می‌شوند، که شایع‌ترین آن‌ها جهش 35delG می‌باشد که با حذف یکی از شش باز گوانین در موقعیت ۳۵-۳۰ ناحیه کُدکننده، منجر به جهش (35delG یا 30delG) می‌شود. جهش 35delG منجر به تغییر در قالب خواندن و ایجاد کُدون خاتمه زودرس درموقعیت باقیمانده شماره ۱۳ می‌شود. این جهش شایع‌ترین نوع جهش در جمعیت سفیدپوستان است. علاوه بر جهش 35delG انواع جهش‌های نقطه‌ای دیگر در این ژن شناخته شده‌اند. با توجه به علل شناخته شده ناشنوایی، اولین اقدام پیشگیری این بیماری، شناخت جهش‌های ژنی وکنترل ژن‌های ناشنوایی است. برای شناسایی جهش ژنی 35delG در ژن *GJB2* معمولا از روش AS- PCR استفاده می‌شود که تکنیکی مناسب برای تشخیص جهش‌های نقطه‌ای شایع به دلیل ارزان بودن و تشخیص آسان می باشد (۵ و ۶). بر اساس مطالعات انجام یافته و آمارهای موجود، بیش از ۷۰٪ از موارد ناشنوایی مادرزادی، بر اثر ظهور علائم ژن‌های شناخته شده ناشنوایی است. مطالعات انجام یافته نشان داده‌اند که نوع جهش‌ها و میزان شیوع آن‌ها در جمعیت‌ها و قبایل مختلف، متفاوت می‌باشند، لذا، هدف این تحقیق بررسی جهش‌های عامل ناشنوایی در ژن GJB2 (CX26) در افراد ناشنوای کانون ناشنوایی تبریز می باشد.

روش کار

جمع‌آوری نمونه‌های خونی: این مطالعه تحقیقی-توصیفی در سال ۱۳۹۴ بر روی ۵۰ نفر فرد ناشنوای مادرزادی از کانون ناشنوایان تبریز و دو نفر فرد سالم به عنوان کنترل برای بررسی جهش‌های عامل ناشنوایی در ژن *GJB2* انجام شد. پس از اخذ رضایت و تکمیل پرسشنامه در خصوص برخی اطلاعات لازم ازجمله فقدان سایر اختلالات ژنتیکی و نوع ازدواج والدین بیمار (خویشاوندی یا غیر خوشاوندی) و غیره، شجره نامه خانوادگی در مورد هریک از افراد مورد مطالعه ترسیم شد. پس از تهیه شجره نامه، از هر فرد ناشنوا مقدار ۵ میلی‌لیتر خون تازه توسط فرد مجرب در آزمایشگاه مجاز بالینی جهاد دانشگاهی تبریز اخذ و در تیوب‌های خاص حاوی ۰/۵ میلی‌لیتر EDTA ریخته شد و به آزمایشگاه ژنتیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند انتقال یافت تا بررسی های مولکولی انجام گیرد.

استخراج DNA ژنومی: از مقدار نیم میلی‌لیتر خون وریدی استخراج DNA ژنومی به روش RGDE صورت گرفت (۷). مواد شیمیایی لازم در تهیه بافرها از جمله بافر لیز کننده سلول و بافر لیز کننده هسته برای استخراج DNA ژنومی از شرکت‌های مِرک و سیگما تهیه شدند. میزان خلوص و کمیت DNA استخراج شده بر اساس الکتروفورز ژل آگاروز ۱٪ سنجیده شد.

راه اندازی واکنش‌گرهای AS-PCR: برای انجام تکنیک AS-PCR، ابتدا غلظت واکنش‌گرهای PCR برای حجم ۲۰ میکرولیتر، شامل ۱/۵ میلی مول MgCl2، ۰/۲ میلی مول dNTP، ۵ پیکومول از هر یک از پرایمرهای نرمال و موتانت و ۱۰ پیکومول از پرایمر مشترک اختصاصی (جدول ۱)، ۰/۵ واحد آنزیم Taq DNA polymerase و ۱ میکروگرم از DNA ژنومی تنظیم گردید. پس از تهیه مخلوط واکنش، برنامه واکنش PCR شامل ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد و ۳۵ چرخه، با تک رشته‌ای شدن در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت یک دقیقه، اتصال پرایمر به مدت ۴۰ ثانیه در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد،

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده برای تکنیک AS-PCR و PCR استاندارد

نوع PCR	نام پرایمر	توالی پرایمرها	اندازه محصول PCR
AS-PCR	35 delGN	5′-TTGGGCACGCTGCAGACGTCCTGGGGAG-3′	202 bp
	35 delGM	5′-TTGGGCACGCTGCAGACGATCCGGGGAT-3′	
	35 delGC	5′-GAAGTAGTGATCGTAGCACACGTTCTTGCA-3′	
PCR استاندارد	CX26F	5′-TGGCAATGCGTTAAACTGGC-3′	724bp
	CX26R	5′-TCTTTTCCAGAGCAAACCGC-3′	

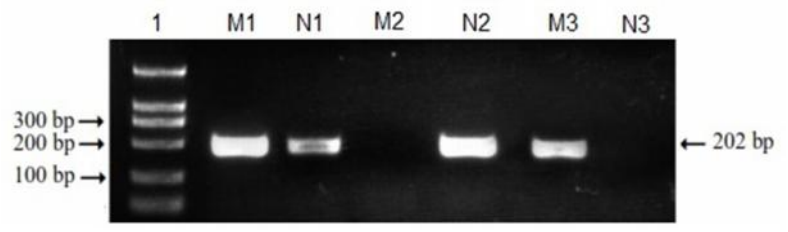
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-15]

گسترش به مدت ۴۵ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد و گسترش نهایی به مدت ۷ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد، بر روی دستگاه ترموسایکلر مدل (SENSOQUEST شرکت Labcycler آلمان) تنظیم گردید. بعد از انجام تکنیک PCR، قطعات تکثیر یافته بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ به همراه مارکر استاندارد ۱۰۰bp با ولتاژ ۷۰ به مدت یک ساعت الکتروفورز گردید.

به منظور دست‌یابی به طیف جهش‌های ژن *GJB2*، منطقه‌ی کُدکننده ژن مذکور، به وسیله واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) تکثیر گردید. برای انجام تکنیک PCR ابتدا غلظت واکنش‌گرهای PCR برای حجم ۲۰ میکرولیتر، شامل ۱/۵ میلی‌مولار MgCl2، ۰/۲ میلی‌مولار dNTP، ۱۰ پیکومول از هر یک از پرایمرهای اختصاصی (جدول ۱)، ۰/۵ واحد آنزیم Taq DNA polymerase و ۱ میکروگرم از DNA ژنومی تنظیم گردید. برنامه واکنش PCR شامل ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد و ۳۵ چرخه شامل تک رشته‌ای شدن در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمر به مدت ۲۰ ثانیه در دمای ۵۹ درجه سانتی گراد، گسترش به مدت ۳۰ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی گراد و گسترش نهایی به مدت ۷ دقیقه در دمای ۷۳ درجه سانتی گراد، بر روی دستگاه ترموسایکلر تنظیم گردید. قطعات تکثیر یافته بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ به همراه مارکر استاندارد ۱۰۰bp با ولتاژ ۸۰ به مدت یک ساعت الکتروفورز شد. پس از تایید قطعه تکثیری، محصولات PCR به همراه پرایمرهای مربوطه برای تعیین توالی به شرکت فزابیوتک ارسال شدند. آنالیز توالی نوکلئوتیدی افراد مبتلا با توالی نرمال بانک ژنی NCBI (accession number: NG_008358) با استفاده از نرم افزارهای Chromas Lite 2.0 و BLASTn صورت گرفت.

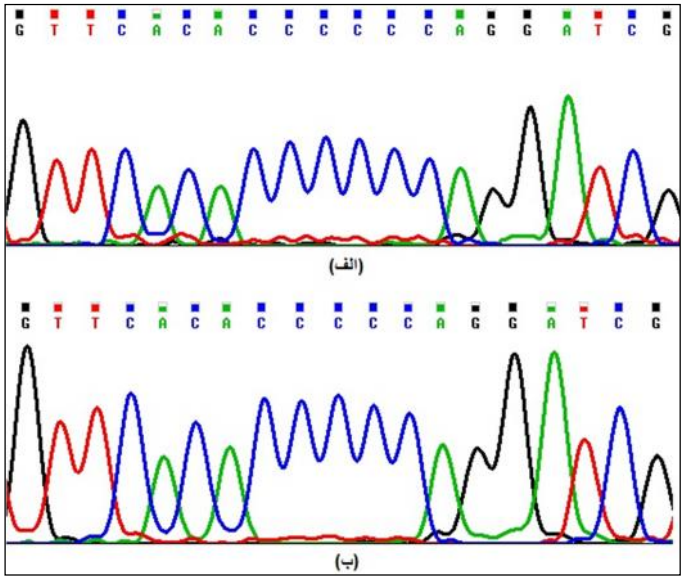
یافته‌ها

در این تحقیق تعداد ۵۰ فرد بیمار (۱۰۰ کروموزوم) و ۲ فرد سالم (با شنوایی کامل با تایید پزشک متخصص) به عنوان شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. از کل ۵۰ بیمار مورد مطالعه، ۳۳ نفر (۶۶٪) زن و ۱۷ نفر (۳۴٪) مرد بودند. طیف سنی بیماران، ۵ تا ۶۰ سال و با میانگین سنی ۳۶ سال بودند. ۳۰ نفر (۶۰٪) نتیجه ازدواج خویشاوندی و ۲۰ نفر (۴۰٪) بقیه دارای والدین با ازدواج غیرخویشاوندی بودند. پس از استخراج DNA ژنومی و انجام تکنیک AS-PCR، الکتروفورز محصولات تکثیر یافته با استفاده از پرایمرهای نرمال و موتانت، وجود یا عدم وجود جهش 35delG را آشکار ساخت (شکل ۱). از تعداد ۱۰۰ کروموزوم مطالعه شده در این تحقیق در ۳۹ کروموزوم جهش 35delG مشاهده شد که شامل ۱۶ فرد هموزیگوس و ۷ فرد هتروزیگوس بود. به منظور تایید نتایج حاصله، تعدادی از نمونه ها به صورت تصادفی انتخاب و تعیین توالی گردید و آنالیز توالی با استفاده از نرم افزار Chromas Lite 2.0 و همردیفی آن با توالی نرمال با استفاده از نرم افزار BLASTn صورت گرفت (اشکال ۲ و ۳). پس از غربالگری جهش 35delG با تکنیک AS-PCR، ناحیه کد کننده ژن هدف با پرایمرهای ویژه تکثیر یافت و الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد قطعه تکثیری مورد انتظار ۷۲۴ جفت بازی را نشان داد (شکل ۴).

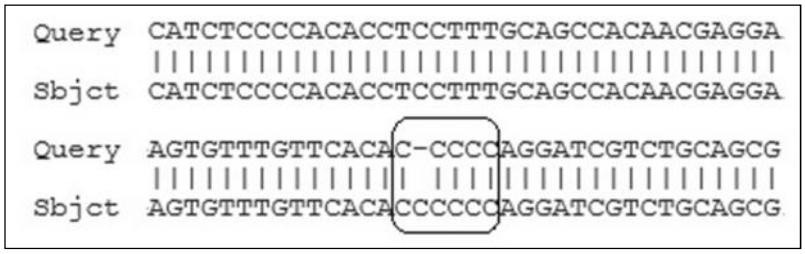


شکل ۱- الکتروفورز محصولات AS-PCR روی ژل آگارز ۱/۵ درصد: چاهک ۱: مارکر 100bp، چاهک‌های M1 و N1 مربوط به فرد شماره ۱ که نسبت به جهش 35delG هتروزیگوت، چاهک‌های M2 و N2 مربوط به فرد شماره ۲ که نسبت به جهش 35delG نرمال و چاهک های M3 و N3 مربوط به فرد شماره ۳ است که نسبت به جهش 35delG هموزیگوت است (N: Normal, M: Mutant).

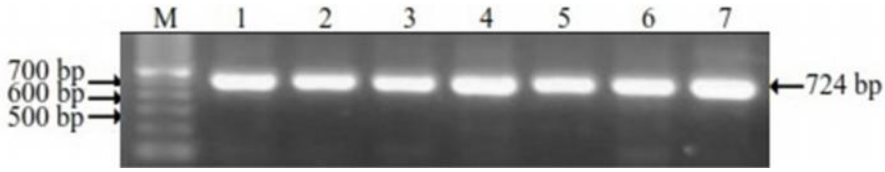
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-15]



شکل ۲- توالی بخشی از ژن *GJB2* در محل جهش 35delG بر روی رشته غیر کد کننده: (الف) فرد نرمال نسبت به جهش، (ب) فرد هموزیگوس نسبت به جهش



شکل ۳- مقایسه توالی ناحیه کد کننده ژن *GJB2* در فرد ناشنوا با توالی نرمال در Genbank با استفاده از نرم افزار BLASTn بر روی رشته غیر کد کننده. محل جهش حذفی در داخل باکس نشان داده شده است.



شکل ۴- محصولات PCR تکثیر یافته با استفاده از پرایمرهای CX26F و CX26R به همراه مارکر 100bp، بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ (M : مارکر، ۱و۲: شاهد، ۳-۷: نمونه‌های بیمار)

بحث و نتیجه‌گیری

کاهش شنوایی ارثی از جمله بیماری‌های هتروژن می باشد اما جهش در ژن *GJB2* عامل عمده کاهش شنوایی حسی-عصبی مغلوب غیرسندرومی (Autosomal Recessive Non-Syndromic Hearing Loss- ARNSHL) می‌باشد. جهش‌های ژن *GJB2* در بیشتر نقاط دنیا عامل ایجاد کننده حدود نیمی از موارد ناشنوایی خفیف تا شدید هستند (۸). ژن *GJB2* که رمزکننده پروتئین کانکسین ۲۶ در جایگاه ژنی DFNB1 بر روی کروموزوم ۱۳ در موقعیت 13q12 است، دارای شش تکرار از باز گوانین در موقعیت ۳۵-۳۰ منطقه کُدکننده می باشد و حذف یکی از این نوکلئوتیدها باعث ایجاد جهش 35delG یا delG۳۰ می‌شود. این جهش که باعث تغییر قالب خواندن می‌شود، اولین بار توسط Zelante و همکارانش در سال ۱۹۹۷ گزارش شد (۹) و بعدها مشخص شد که این جهش عمومی‌ترین علت ناشنوایی مادرزادی اسپورادیک و ارثی است. کشور ایران از اقوام گوناگونی تشکیل

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-15]

شده و با توجه به اینکه فراوانی نسبی جهش‌های *GJB2* در اقوام گوناگون متفاوت است، لازم است اقوام و نژادهای گوناگون ایران به صورت جداگانه بررسی شوند (۱۰). ناشنوایی از جمله بیماری‌های شایع در استان آذربایجان‌شرقی است. لذا، در این مطالعه جهش‌های عامل ناشنوایی در جمعیت ناشنوای کانون ناشنوایان این استان بررسی شد. از تعداد ۵۰ نمونه مورد مطالعه جهش 35delG در ۱۶ فرد به صورت هموزیگوت و در ۷ فرد به صورت هتروزیگوت مشاهده گردید. این جهش با فراوانی نسبی ۳۹٪ از فراوانی زیادی در بین جهش‌های شناخته شده برخوردار بود. در سال ۱۳۸۵ بنیادی و همکاران فراوانی این جهش را در استان آذربایجان شرقی ۱۸ در صد (۱۱) و در سال ۱۳۹۴ عنصری فراوانی نسبی این جهش را در جمعیت ناشنوای شهرستان مرند از استان آذربایجان شرقی ۶ درصد گزارش کردند (۱۲). در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۴ توسط نجم آبادی و همکاران در استان مازندران صورت گرفت بیشترین جهش مربوط به جهش حذفی 35delG (۳۵/۵٪) اعلام شد (۱۳). در مطالعه‌ایی که در سال ۲۰۱۰ توسط بروجنی و همکاران در اصفهان انجام شد، ۳۱٪ ناشنوایی‌ها وابسته به 35delG اعلام شد (۱۰). خانیانی و همکاران در سال ۲۰۱۴ در بین ۴۵۰ بیمار مبتلاء به ناشنوایی در استان آذربایجان‌شرقی، جهش حذفی 35delG بیشترین جهش معرفی کردند (۱۴) و شفقتی و همکاران فراوانی نسبی این جهش را ۱۲/۵ درصد گزارش دادند (۱۵). این یافته‌ها نشان می‌دهند که جهش 35delG در جمعیت ایرانی به خصوص در مناطق شمال غرب ایران شایع می‌باشد. فراوانی ناقلان این جهش در شمال اروپا ۱/۲۶٪ و در جنوب اروپا ۱/۹۶٪ گزارش شده است (۱۰). درصد ناقلین جهش 35delG به عنوان شایع‌ترین جهش در جمعیت سفیدپوستان ۴-۲٪ و درجمعیت‌های یونانی و آلمانی این میزان ۴-۳/۵٪ گزارش شده است که نشان می‌دهد ناشنوایی در نتیجه این جهش به صورت هموزیگوت می‌تواند یک در ۲۵۰۰ نوزاد تازه متولد شده را تحت تاثیر قرار دهد (۱۶). ارتباط ژن *GJB2* و جهش 35delG در ایجاد ناشنوایی غیرسندرمی با الگوی وراثتی اتوزوم مغلوب درجمعیت‌های مختلف بین ۴۰-۰٪ متغیر می‌باشد. جهش‌های دیگری با فرکانس بالا بجز 35delG در جمعیت‌ها و گروه‌های قبیله‌های مختلف گزارش شده است. جهش 167delT در یهودیان اشکنازی با ۷/۵٪ ناقلین (۱۷)، جهش 235delC در ژاپن با ۱ تا ۲٪ ناقلین (۱۸ و ۱۹)، جهش V37I در جمعیت تایوان با ۱۱/۶٪ ناقلین و جهش R143W در جمعیت آفریقا (۲۰)، نشان دهنده وجود اثر بنیانگذاری در این جمعیت‌ها می‌باشد. علی‌رغم این تنوع فرکانس، ترکیبی از انواع جهش‌ها در بسیاری از جمعیت‌ها، بررسی جهش‌های این ژن را در جمعیت‌های مختلف حائز اهمیت می‌نماید. در استان آذربایجانشرقی نیز انواع جهش‌ها با فرکانس های مختلف در ژن *GJB2* گزارش شده است که از جمله می توان به جهش R216K و C202R به عنوان جهش‌های نقطه‌ای جدید توسط عنصری و همکاران گزارش شده اند (۱۲ و ۱۸) اشاره کرد؛ اما در مطالعه حاضر جهش دیگری در ژن *GJB2* یافت نشد. به نظر می رسد بالا بودن فراوانی جهش 35delG و عدم وجود جهش‌های دیگر در ژن *GJB2* در جمعیت ناشنوای مورد مطالعه به دلیل بالا بودن ازدواج‌های خویشاوندی می باشد که در مطالعه حاضر از ۵۰ فرد مورد مطالعه، ۳۰ فرد (۶۰٪) حاصل ازدواج خویشاوندی بوده است. لذا کاهش ازدواج‌های خویشاوندی در خانواده های مبتلا به ناشنوایی و انجام مشاوره ژنتیکی قبل از ازدواج و قبل از بارداری پیشنهاد می گردد.

پایین بودن سن برخی از بیماران و عدم موفقیت در نمونه گیری خونی و همچنین ناقص بودن پرونده برخی از بیماران از محدودیت‌های این مطالعه بود که باعث گردید که تعداد نمونه‌های مورد مطالعه کم باشد. لذا، مطالعات تکمیلی با تعداد نمونه های زیاد پیشنهاد می گردد.

مقایسه توالی ناحیه کد کننده ژن *GJB2* افراد ناشنوای مورد مطالعه با توالی نرمال بانک ژنی نشان می‌دهد که جهش 35delG شایع‌ترین جهش عامل ناشنوایی در مبتلایان می‌باشد، همچنین متفاوت بودن نتایج به دست آمده در مقایسه با

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-15]

مطالعات دیگران، بیانگر وجود احتمالی جایگاه‌های ژنی دخیل دیگر در این منطقه می‌باشد که غربالگری جمعیت ناشنوای این مناطق برای جایگاه های ژنی مذکور توصیه می‌شود.

تقدیر و تشکر

از خانواده‌های محترم بیماران، ریاست و کارکنان محترم کانون ناشنوایی تبریز که در انجام این مطالعه ما را یاری نمودند، تشکر می‌کنیم. این مطالعه در آزمایشگاه ژنتیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند انجام یافت.

منابع

1. Naghavi A, Nishimura C, Kahrizi K, Riazalhosseini Y, Bazazzadegan N, Mohseni M, et al. *GJB2* mutations in Baluchi population. J Genet; 2008.87(2):195-7.

2. Kaskalan, E, Önalan EE, Kaygusuz I, Karlıdağ T, Keleş E, Akyiğit A, et al. Analysis of *GJB2* (Connexin 26) mutation in patients with congenital non-syndromic sensorineural hearing loss. Turk Arch Otolaryngol; 2014.52:1-6.

3. Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Brownstein Z, Marlin S, Adina Q, et al. Prevalence and evolutionary origins of the del(GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing-impaired subjects: a multicenter study. Am J Hum Genet; 2003.73:1452–8.

4. Moral L, Bozon M, Alloisio N, Latour P, Vandenberghe A, Plauchu H, et al. A novel C202F mutation in the Connexin 26 gene (GJB2) associated with autosomal dominant isolated hearing loss. J Med Genet; 2000.37:368-70.

5. Park HJ, Hahn SH, Chun YM, Park K, Kim HN. Connexin 26 mutations associated with non-syndromic hearing loss. Am Laryngol; 2000. 110:1535-8.

6. Van Laer L, Coucke P, Mueller RF, Caethoven G, Flothmann K, Prasad SD, et al. A common founder for the 35delG (GJB2) gene mutation in connexin 26 hearing impairment. J Med Genet; 2001.38:515-8.

7. Saremi MA, Saremi M, Tavallaei M. Rapid Genomic DNA Extraction (RGDE). Forensic Sci Int. 2008; 1: 63–5.

8. Lingala HB, Sankarathi, Penagaluru PR. Role of connexin 26 (GJB2) & mitochondrial small ribosomal RNA (mt 12S rRNA) genes in sporadic & aminoglycoside-induced non syndromic hearing impairment. Indian J Med Res; 2009.130(4):369-78.

9. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, et al. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in mediterraneans. Hum Mol Genet; 1997.6:1605-9.

10. Rezaei H, Broojeni S, Movahedi R. High frequency of 35delG mutation in GJB2 associated with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss (ARNSHL) in the province of Isfahan Iran. Genet 3rd Millennium; 2010. 8(3):2074-8. [Persian].

11. Jabbarpour Bonyadi M, Esmaeili M, Younespour R, Lotfalizadeh N, Absavaran A Analysis of common mutations in GJB2 and GJB6 genes in patients with autosomal recessive non-syndromic hearing loss in eastern Azarbaijan. ZUMS J; 2006.14 (55):30-8.

12. Onsori, H. Study of Cx26 gene mutations in patients with non-syndromic sensorineural hearing loss, Feyz; 2015.19(3):242-8.

13. Najm Abadi, H, Khosh Aeen A, Pourfatemi F, Kahrizi K. Screening of autosomal recessive non-syndromic hearing loss GJB2 mutations. J Rehabil; 2004.70: 27.

14. Taghizadeh S, Mansouri Derakhshan S, Shekari M. [طیف جهش‌های ژن های ٤٥٠ بیمار ترکی آذری مبتلا به ناشنوایی غیر سندرمی، اولین کنگره بین المللی و سیزدهمین کنگره ژنتیک ایران، تهران، انجمن ژنتیک ایران، http://www.civilica.com/Paper-CIGS13- CIGS13_ 0990.html]

15. Shafeghati Y, Ebrahimi A, Mohseni M, Ostadi F, Habibi H, Poujafari H, et al. Connecxin 26 gene mutations in non-syndromic hearing loss in Hamadan province. Sci J Hamadan Univ Med Sci; 2006.12 (4):23-7.

16. Neocleous V, Aspris A, Shahpenterian V, Nicolaou V, Panagi C, Ioannou I, et al. High frequency of 35delG GJB2 mutation and absence of del(GJB6-D13S1830) in Greek Cypriot patients with nonsyndromic hearing loss. Genet Test; 2006. 10(4):285-9.

17. Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. N Engl J Med; 1998. 19:339(21):1500-5.

18. Griffith AJ, Chowdhry AA, Kurima K, Hood LJ, Keats B, Berlin C, et al. Autosomal recessive nonsyndromic neurosensory deafness at DFNB1 not associated with the compound-heterozygous GJB2 (Connexin 26) genotype M34T/167delT. Am J Hum Genet; 2000. 67(3):745-9.

19. Onsori H, Rahmati M, Fazli D. A novel de novo dominant mutation in GJB2 gene associated with a sporadic case of nonsyndromic sensorineural hearing loss. Iran J Public Health; 2014.43(12): 1710-3.

20. Müller-Myhsok B, Horstmann RD. Connexin 26 R143W mutation associated with recessive nonsyndromic sensorineural deafness in Africa. N Engl J Med; 1998.338:548-9.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-15]

Investigation of the *GJB2* gene mutations among subjects with non-syndromic sensorineural hearing loss

Samira Jahangiri, MSc, Department of Genetics, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. jahangiri.samira4@gmail.com
*__Habib Onsori__, Assistant Professor, Department of Cellular and Molecular Biology, Marand Branch, Islamic Azad University, Marand, Iran (*Corresponding author). onsoribiomol@marandiau.ac.ir

Abstract

Background: Hearing impairment as a heterogeneous disorder is the most common sensory defect that occur 1 in 1000. Mutations in *GJB2* (*CX26)* gene at DFNB1 locus on 13q12 are responsible for autosomal recessive non-syndromic hearing loss (ARNSHL) in many populations. This study investigates the *GJB2* gene mutations in deaf patients refereed to the deaf center of Tabriz.

Methods: In the present descriptive- laboratory study, 50 patients with NSHL were selected from the deaf center of Tabriz, Iran. After taking 5 ml blood samples (5ml) from the patients, genomic DNA was extracted using the Rapid Genomic DNA Extraction (RGDE) method. In this study, detection of common mutation in *GJB2* gene (35delG) using AS-PCR method and other mutations with direct sequencing of amplified fragments of coding region was performed.

Results: In this study, only 35delG mutation was observed in the *GJB2* gene. From 50 deaf persons, 16 patients (32%) were homozygous, 7 patients (14%) were heterozygous and 27 patients (54%) were normal for 35delG mutation. In heterozygous and normal individuals for 35delG mutation, another mutation was not observed. Therefore, the frequency of 35delG in the study population is 39%.

Conclusion:

The results of this study show that, 35delG mutation is the most common mutation in the cause of hearing loss in the patients, but other genes are involved in the pathogenesis of deafness and further studies are needed to identify them. Therefore, mutation screening of individuals with hearing loss referred to genetic counseling centers before marriage and pregnancy is recommended.

Keywords: Hearing loss, *GJB2*, Mutation

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-15]