

## **Review Article**

# **Study of genes and mutations spectrum causing non-syndromic hearing loss in Iran: A review study**

**Ajam-Hosseini M<sup>1</sup>, Parvini F<sup>2\*</sup>, Angaji SA<sup>1</sup>**

1- Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Karaj, I.R. Iran.

2- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Semnan University, Semnan, I.R. Iran.

Received: 2022/08/26 | Accepted: 2022/12/18

### **Abstract:**

**Background:** Hearing loss (HL) is known as the most common sensorineural disorder. The frequency of hearing impairment is one in every 500 infants born, worldwide. In Iran, due to the high prevalence of consanguineous marriages, this amount is estimated to be two to three times higher. The high locus and allelic heterogeneity of hereditary hearing loss in different populations of Iran and distribution of studies are the main reasons for conducting this review.

**Materials and Methods:** Published articles were collected and reviewed in Google scholar, Scopus, Web of Science and PubMed databases from 1989 to 2022 based on the keywords of Iran, non-syndromic, hearing loss, gene, mutation and pathogenic variants.

**Results:** So far, more than 130 genes causing non-syndromic hearing loss (NSHL) have been known in the world, of which 57 genes including 430 pathogenic and likely pathogenic mutations have been reported in NSHL patients in Iran. Based on the literature, *GJB2*, *SLC26A4*, *MYO15A*, *MYO7A*, *CDH23*, and *TMC1* genes are among the most common causes of NSHL in Iran, respectively, and their distribution is different in various populations. In addition, missense mutation is the most common reported mutation.

**Conclusion:** This study while confirming the high genetic heterogeneity of NSHL in Iran, emphasizes the importance and revolutionary impact of next generation sequencing (NGS) techniques in diagnosing the genetic cause of hearing impairment in different populations of Iran. Such an approach can play a significant role in genetic counseling, prenatal diagnosis and clinical management of hearing impairment in affected families.

**Keywords:** Hearing impairment, Sensorineural hearing loss, Genetics of deafness, Genetic heterogeneity, Nonsyndromic hearing loss

### **\*Corresponding Author**

**Email:** f.parvini@semnan.ac.ir

**Tel:** 0098 233 153 3197

**Fax:** 0098 233 332 1005

**Conflict of Interests: No**

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, January, 2023; Vol. 27, No 6, Pages 722-738*

**Please cite this article as:** Ajam-Hosseini M, Parvini F, Angaji SA. Study of genes and mutations spectrum causing non-syndromic hearing loss in Iran: A review study. *Feyz* 2023; 27(6): 722-38.

# بررسی طیف ژن‌ها و جهش‌های عامل ناشنوایی غیرسندرومی در ایران: یک مطالعه مروری

مبارکه عجم حسینی<sup>۱</sup>، فرشید پروینی<sup>۲\*</sup>، سید عبدالحمید انگجی<sup>۱</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** ناشنوایی به عنوان شایع‌ترین اختلال حسّی - عصبی، شناخته می‌شود. فراوانی اختلال شنوایی در جهان، یک از هر ۵۰۰ نوزاد متولدشده می‌باشد. در ایران، به دلیل رواج ازدواج‌های خویشاوندی، این میزان دو تا سه برابر بیشتر برآورد می‌شود. ناهمگنی بالای لوکوسی و آللی ناشنوایی توارثی در جمیعت‌های مختلف ایران و پراکندگی مطالعات انجام شده، از دلایل اصلی انجام مطالعه مروری حاضر می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** مقالات منتشرشده در پایگاه‌های Web of Science، Google scholar، Scopus و PubMed از سال ۱۹۸۹ تا ۲۰۲۲ براساس کلیدواژه‌های pathogenic variants، gene mutation، hearing loss non-syndromic Iran جمع‌آوری و بررسی شد.

**نتایج:** تاکنون، بیش از ۱۳۰ ژن عامل ناشنوایی غیرسندرومی (NSHL)<sup>۱</sup> در جهان شناخته شده است. از این میان، ۵۷ ژن مشتمل بر ۴۳۰ جهش بیماری‌زا و شبیه بیماری‌زا در مبتلایان به ناشنوایی غیرسندرومی در ایران گزارش شده است. بر مبنای مطالعات انجام شده، ژن‌های GJB2، CDH23، MYO7A، MYO15A، SLC24A4 و TMC1 در ایران به ترتیب از رایج‌ترین عوامل NSHL هستند که توزیع آن‌ها در جمیعت‌های مختلف، متفاوت می‌باشد. همچنین، جهش بدمعنی، رایج‌ترین جهش گزارش شده است.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه ضمن تأیید ناهمگنی ژنتیکی بالای NSHL در ایران، بر اهمیت و تأثیر انقلابی تکنیک‌های توالی‌بایانی نسل جدید (NGS) در تشخیص علت ژنتیکی نقص شنوایی در جمیعت‌های مختلف ایران تأکید می‌کند. چنین رویکردی می‌تواند نقش قابل توجهی در انجام مشاوره ژنتیک، تشخیص قبل از تولد و مدیریت کلینیکی اختلال شنوایی در خانواده‌های مبتلا ایفا نماید.

**واژگان کلیدی:** نقص شنوایی، ناشنوایی حسّی - عصبی، ژنتیک ناشنوایی، ناهمگنی ژنتیکی، ناشنوایی غیرسندرومی  
دوماهنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و ششم، شماره ۶، بهمن - اسفند ۱۴۰۱، صفحات ۷۳۸-۷۲۲

## مقدمه

در کم‌شنوایی حسّی - عصبی (NSHL)، عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی دخیل هستند که بر تبدیل صدای مکانیکی به سیگنال در گوش داخلی یا عصب شنوایی تأثیر می‌گذارند<sup>[۲]</sup>. کم‌شنوایی مرتبط با افزایش سن، شایع‌ترین نوع NSHL است<sup>[۱]</sup>. اکثر جهش‌های ژنتیکی با تأثیر بر اجزای گوش داخلی به NSHL منجر می‌شوند. بیمارانی که درمان‌هایی بر مبنای مصرف داروهایی، مانند آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی دریافت می‌کنند، معمولاً به دلیل اثرات اتو توکسیک آن‌ها دچار کم‌شنوایی می‌شوند<sup>[۵]</sup>. علاوه‌بر آن، میان NSHL و سیگار کشیدن، دیابت و چاقی یک ارتباط قوی وجود دارد<sup>[۴]</sup>. مصرف برخی داروها توسط زنان باردار نیز می‌تواند به کاهش شنوایی جنین منجر شود<sup>[۵]</sup>. از طرف دیگر، یکی از شایع‌ترین عوامل خطر برای کاهش شنوایی (۴۴/۴ درصد از موارد) را داروهای اتو توکسیک می‌دانند. هیپوکسی و هیپربیلی رویینمی نوزادان نیز از دیگر عوامل محیطی مرتبط با نوروپاتی شنوایی به‌شمار می‌روند<sup>[۶]</sup>. کم‌شنوایی ناشی از صدای با شدت بالا نیز می‌تواند به اختلال شنوایی منجر شود<sup>[۷]</sup>. از میان عوامل محیطی، ۴۰ درصد آن‌ها کاهش شنوایی مادرزادی و عمدهاً حسّی - عصبی می‌باشد. همچنین می‌تواند به دلیل عفونت‌های ویروسی به‌خصوص سیتومگالوویروس (CMV) Cytomegalovirus باشد<sup>[۸]</sup>. علاوه‌بر این، سندروم سرخجه مادرزادی یک بیماری نادر است که یکی از تظاهرات بالینی آن NSHL است<sup>[۹]</sup>. به نظر می‌رسد که

کم‌شنوایی، شایع‌ترین اختلال حسّی - عصبی است<sup>[۱]</sup> که از لحاظ علت‌شناسی ناهمگن می‌باشد و عوامل ژنتیکی (۵۰ درصد) و محیطی (۵۰ درصد) در بروز آن دخیل هستند. با این حال، در کشورهای توسعه‌یافته، سهم وراثت در بروز کم‌شنوایی مادرزادی تا ۸۰ درصد افزایش می‌یابد<sup>[۲]</sup>. فراوانی اختلال شنوایی با افزایش سن ارتباط مستقیم دارد، به‌طوری که پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ تعداد افراد مبتلا به اختلالات شنوایی به ۲/۴۵ میلیارد نفر در جهان افزایش یابد<sup>[۱]</sup>. تاکنون، بیش از ۱۸۰ ژن عامل ناشنوایی شناسایی شده‌اند<sup>[۳]</sup> و بیش از ۷۰ درصد ژن‌ها به‌طور خاص در کم‌شنوایی غیرسندرومی درگیر هستند. کم‌شنوایی به سه شکل هدایتی، حسّی - عصبی و مختلط بروز می‌یابد. در کم‌شنوایی انتقالی، پرده تمپان و گوش میانی درگیر می‌شود و بر انتقال صدا و تبدیل آن به ارتعاشات مکانیکی تأثیر می‌گذارد.

۱. گروه زیست‌شناسی سلوی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، کرج، ایران

۲. گروه زیست‌شناسی، پردیس علوم پایه، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

\*نشانی نویسنده مسئول:

سمان، دانشگاه سمنان، پردیس علوم پایه، گروه زیست‌شناسی تلفن: ۰۳۳۳۱۵۳۳۱۹۷. دوچرخه‌سواری: ۰۰۰۱۵۳۳۱۵۳۳۱۹۷

پست الکترونیک: f.parvin@semnan.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۶/۴ تاریخ پذیرش نهایی: ۱۴۰۱/۹/۲۷

(حسی گیرنده) و نوع II (تقویت کننده) است. سلول‌های موبی دهلیزی، برخلاف سلول‌های موبی حزلون، ظرفیت محدودی برای بازسازی در بزرگسالان کسب کرده‌اند [۴]. گوش داخلی در استخوان تمپورال، سخت‌ترین استخوان بدن، واقع شده است که خود بیانگر اهمیت شناوی و تعادل برای بقا می‌باشد [۱۵]. ساختار و عناصر اصلی گوش داخلی در شکل شماره ۱ نشان داده شده است. گوش داخلی پستانداران از نظر ساختاری با پرندگان، خزندگان و ماهی‌ها متفاوت است، اما در همه حیوانات عملکرد یکسانی دارد [۱۲]. همان‌طور که در شکل ۱a می‌بینید، دستگاه شناوی گوش داخلی از حزلون گوش تشکیل شده است. مجرای حزلونی شکل حزلون گوش، توسط دو غشای نازک به سه محفظه مختلف تقسیم می‌شود (شکل ۱b) [۱۵]. محفظه بیرونی با محلول نمک سدیم به نام پریلنف و محفظه داخلی با محلول نمک پتاسیم به نام اندولنف پر شده است. درواقع تفاوت در ترکیب شیمیایی این دو مایع، انرژی لازم برای فعالیت سلول‌های حسی را تأمین می‌کند [۱۳، ۱۲]. بخش دیگر حزلون گوش، اندام کورتی است که اپیتلیوم حسی سیستم شناوی است. اندام کورتی دارای دو نوع سلول موبی Outer hair cell (OHC) و بیرونی (Inner hair cell (IHC)) داخلی است (شکل ۱c). IHC، سلول‌های گیرنده حسی اصلی هستند که سیگنال‌ها را به عصب آکوستیک و قشر شناوی منتقل می‌کنند و OHC‌ها که دارای عناصر حسی و حرکتی هستند، با تقویت صدای دریافتی، به حساسیت شناوی و انتخاب فرکانس کمک می‌نمایند [۱۴، ۱۳]. این سلول‌ها به ترتیب توسط نورون‌های گانگلیونی مارپیچی Spiral ganglion neuron (SGN) می‌شوند [۴]. در قسمت آپیکال OHC‌ها، برجستگی‌های غنی از اکتین به نام استریوسیلیا وجود دارد که مسؤول تبدیل انرژی مکانیکی صدا به انرژی الکتریکی است. استریوسیلیاها توسط پیوندهای رشته‌ای به هم مرتبط هستند، به طوری که در امتداد محورهای یکدیگر لغزش می‌کنند. هنگامی که صدا به گوش داخلی منتقل می‌شود، OHC‌های اندام کورتی، ارتعاش را به واسطه خم شدن استریوسیلیاها خود حس می‌نمایند [۱۳، ۱۲]. این خم شدگی استریوسیلیاها با دپولاریزاسیون سلول، موجب آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی از سلول موبی شود [۱۶]. خمیدگی استریوسیلیاها در جهت بلندترین و کوتاه‌ترین ردیف، به ترتیب به افزایش و کاهش فعالیت عصبی مغز منجر می‌شود [۱۲]. درواقع سطح آپیکال سلول‌های موبی حزلون گوش، مسؤول درک تغییر جهت استریوسیلیاها هستند؛ در حالی که سمت قاعده جانبی سلول مسؤول انتقال سیناپسی است. هر IHC با بیش از ۱۵ نورون حسی آوران عصب‌دهی می‌شود. درواقع مسیر شناوی آوران به عنوان رابطی میان

mekanisem اختلال شناوی ناشی از سرخجه، آسیب سلوالی مجرای حزلون گوش و یا استریا و اسکولاریس باشد [۱۰]. در ایران بهدلیل رواج ازدواج‌های خویشاوندی، میزان بروز اختلال شناوی در نوزادان، دو تا سه برابر متوسط جهانی می‌باشد. از طرف دیگر، ناهمگنی ژنتیکی بالای ناشناوی توارثی در جمعیت‌های مختلف ایران و نیز پراکندگی مطالعات انجام شده در این جمعیت‌ها دليل دیگری بر نگارش مطالعه مروی حاضر می‌باشد. اگرچه گزارش‌های متعددی درخصوص علت ژنتیکی نقص شناوی سندرومی و غیرسندرومی در ایران وجود دارد؛ اما بهدلیل شیوع بسیار بالاتر NSHL، پس از تشریح مکانیسم شناوی و ژن‌های درگیر در NSHL، به مرور مطالعات ژنتیکی انجام شده در زمینه مبنای ژنتیک NSHL از دو جنبه طیف ژن‌ها و جهش‌های عامل آن در ایران پرداخته خواهد شد.

## مواد و روش‌ها

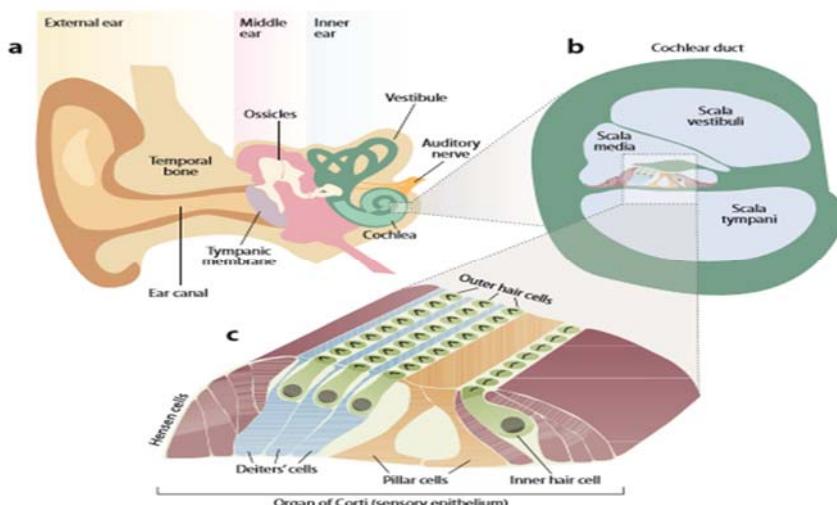
این مطالعه با کد IR.IAU.PS.REC.1396.91 تأیید کمیته اخلاق واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی تهران رسیده است. این مقاله، مروی بر مطالعات ژنتیکی انجام شده بر روی مبنای ژنتیکی ناشناوی غیرسندرومی در جمعیت‌های مختلف ایران است. hearing, non-syndromic, Iran, Scopus, Google scholar, PubMed در بازه زمانی ۱۹۸۹ تا ۲۰۲۲ پرداخته شد. در ابتدا بیش از ۳۲۰ مقاله یافت شد، اما براساس اهداف تعیین شده در این پژوهش مروی، درنهایت تعداد ۱۲۷ مقاله، بررسی و وارد مطالعه شدند.

## نتایج

سیستم شناوی انسان مشتمل از گوش‌ها، عصب دهلیزی و سیستم عصبی شناوی مرکزی است. هر گوش به سه بخش گوش خارجی، میانی و داخلی تقسیم می‌شود. امواج صوتی توسط گوش خارجی گرفته می‌شود و به سمت مجرای گوش و درنهایت پرده تمپان انعکاس می‌باشد [۱۱]. گوش میانی از سه استخوان کوچک به هم متصل تشکیل شده است که به عنوان اهرم‌های مکانیکی جهت افزایش فشار صوت در ورودی حزلون گوش عمل می‌کند [۱۲]. گوش داخلی، انرژی مکانیکی امواج صوتی را به محرك‌های الکتریکی تبدیل می‌کند و خود از سه بخش کانال‌های نیم‌دایره‌ای، دهلیز و حزلون گوش تشکیل شده است که دو سیستم حسی را تنظیم می‌کنند: سیستم‌های شناوی و دهلیزی (برای جهت‌گیری و تعادل فضایی) [۱۴، ۱۳]. سیستم دهلیزی شامل سلول موبی نوع I

تجزیه و تحلیل می شود [۱۳].

سیستم حسی حلزون گوش و مغز عمل می کند. درنهایت، سیگنال های شنوایی جمع آوری شده در مغز در داخل قشر شنوایی،



شکل شماره ۱- ساختار و بخش های اصلی تشکیل دهنده گوش داخلی (برگرفته از Amiel et al., 2009)

مبانی ژنتیکی نقص شنوایی غیرسندرومی در ایران پرداخته خواهد شد. تاکنون بیش از ۱۳۰ ژن درگیر در ناشنوایی غیرسندرومی در جهان شناسایی شده است که از میان این ژن ها، *GJB2* علت اصلی اختلال شنوایی غیرسندرومی در سراسر جهان و همچنین ایران به شمار می آید. جهش در این ژن ها، به طیف وسیعی از ناهنجاری های ساختار گوش منجر می شود. با این حال، در اغلب موارد، بروز ناشنوایی، ناشی از آسیب سلول های مویی گوش داخلی می باشد (جدول شماره ۱). از جمله دلایل حساسیت بالای سلول های مویی می توان به محدودیت های کمی اندام کورتی، مانند تعداد کم سلول های مویی داخلی (۳۲۰۰ سلول) و خارجی (۱۰۰۰ سلول) حلزون گوش اشاره کرد [۲۳]. بنابراین، افزایش دانش مولکولی سلول های مویی می تواند کمک شایانی در جهت بهبود و ارتقاء روش های درمانی حاضر ارائه نماید. به منظور آشنایی با طیف ژن های عامل نقص شنوایی غیرسندرومی؛ نام، فرم توارث و عملکرد پروتئین کدشونده هریک از ژن های درگیر، در جدول شماره ۱ آورده شده است.

ناشوایی ژنتیکی، بسیار ناهمگن (Heterogeneous) است که به دو دسته سندرومی (۳۰ درصد) و غیرسندرومی (۷۰ درصد) طبقه بندی می شود. در شکل سندرومی، ناشنوایی همراه با سایر ناهنجاری ها بروز می کند و تا به امروز بیش از ۴۰۰ نوع مختلف ناشنوایی سندرومی گزارش شده است. ناشنوایی غیرسندرومی به عنوان تنها علامت و بدون هیچ نقص دیگری بروز می کند. کم شنوایی غیرسندرومی می تواند به صورت الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب (۷۵-۸۰ درصد)، اتوزومال غالب (۲۰-۲۵ درصد) و در موارد نادر به شکل وابسته به X یا میتوکندریال (۱-۲ درصد) به ارث برسد. گفتنی است که با بالارفتن سن، شیوع وراثت اتوزومی غالب و توارث میتوکندری افزایش و توارث اتوزومی مغلوب کاهش می یابد [۱۷]. اگرچه مطالعات متعددی در هر دو زمینه ژنتیک ناشنوایی سندرومی [۱۹، ۱۸] و غیرسندرومی [۲۰-۲۲] در جمیعت های مختلف ایران انجام شده است؛ اما به دلیل شیوع قابل توجه اختلال شنوایی غیرسندرومی، در ادامه تنها به بررسی

جدول شماره ۱- لیست زن‌های درگیر در ناشنوایی غیرستردرومی به همراه فرم توارث و عملکرد پروتئین کدشونده توسط آنها

زن	فرم توارث / عملکرد پروتئین کدشونده	منبع	زن	فرم توارث / عملکرد پروتئین کدشونده	منبع
[۲۴]	اتوزوم غالب / تنظیم پس از رونویسی بیان زن‌های درگیر در تمایز و عملکرد گوش داخلی	MIR96	[۲۵]	اتوزوم غالب / حفظ هموستاز گوش داخلی	ABCC1
[۲۶]	اتوزوم مغلوب / فشرده‌سازی میلن سیستم محیطی و حفظ سلول‌های مویی	MPZL2	[۲۷]	اتوزوم غالب / حفظ ساختار سلول‌های مویی و نگهداری استروپلیالا	ACTG1
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / حفظ یکپارچگی سلول‌های مویی	MSRB3	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / تنظیم انتقال سیگنال عصبی و شکل‌بندیری سیناپسی / تنظیم فعالیت کاتال MET در استریوپلیالای سلول‌های موی	ADCY1
[۲۹]	وابسته به X مغلوب میتوکندریابی، مشارکت در پروتئین‌سازی میتوکندری	MT-RNRI	[۳۰]	وابسته به X مغلوب / فسفریلاسیون اکسیدانتیو و کنترل ردودآهنگ در سلول‌های سالم	AIFM1
[۳۱]	میتوکندریابی، انتقال آمینواسید حین پروتئین‌سازی	MT-TSI	[۳۲]	اتوزوم غالب و اتوزوم مغلوب / حفظ هموستاز یونی در سلول‌های مویی	ATP2B2
[۳۳]	اتوزوم غالب / حفظ اتصالات سلولی در سلول‌های حسّی حذرون و انتقال سیگنال از طریق سلول‌های اندام کورتی	MYH14	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / فعال کننده عمومی RNA پلیمراز III	BDP1
[۳۳]	اتوزوم غالب / رشد و نگهداری حذرون و انتقال سیگنال‌های شناوری	MYH9	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / بازیابی یون‌های پتانسیم در گوش داخلی	BSND
[۳۴]	اتوزوم مغلوب / سازماندهی اکتین و افزایش استریوپلیالای سلول‌های مویی گوش داخلی	MYO15A	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / تعدیل سیگنال‌دهی Ca2+ در حذرون گوش جهت انتقال سیگنال شناوری به مغز	CABP2
[۳۴]	اتوزوم مغلوب / تنظیم طول استریوپلیالای	MYO3A	[۳۵]	اتوزوم غالب / اختلال در تنظیم گیرنده فاکتور رشد اپتیمالی	CCDC50
[۳۴]	اتوزوم مغلوب / اتوزوم غالب / حفظ یکپارچگی ساختاری سلول‌های مویی	MYO6	[۳۶]	اتوزوم غالب / تنظیم چسبندگی و مهاجرت سلولی / نقش در هموسازاندولفت	CD164
[۳۴]	اتوزوم مغلوب / تنظیم کاتال MET و ایجاد پیوند قوی بین استریوپلیالاهای مجاور	MYO7A	[۳۷]	اتوزوم مغلوب / نقیض مسیرهای پیام‌رسانی، پیشرفت چرخه سلولی با آپوپتوز	CDC14A
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / بیوستر پروتئین	NARS2	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / نقش در چسبندگی سلول - سلول، مهاجرت و تراکم سلولی	CDH23
[۳۸]	اتوزوم غالب / تنظیم التهاب، پاسخ ایمنی و آپوپتوز	NLRP3	[۳۹]	اتوزوم مغلوب / نقش در هموساز، رشد و تمایز سلولی، رگزابی و سرکوب نومور	CEACAM16
[۴۰]	اتوزوم غالب / هموساز کلسترول در گوش داخلی و حفظ عملکرد شناوری	OSBPL2	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / هموساز کلیسم، نقش احتمالی در سیگنال‌دهی کلیسم درون‌سلولی	CIB2
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / اتصال زن‌های بدون سلولی گوش داخلی به سطح آپیکال سلول‌های غیرحسّی زیرین	OTOA	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / نقش در هموساز یون گوش داخلی	CLDN14
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / نقش در اگزوپلیز سلول‌های مویی	OTOF	[۴۱]	اتوزوم مغلوب / حفظ قطبیت سلولی و انتقال سیگنال	CLDN9
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / نقش در فرآیند انتقال مکانیکی و لنگر انداختن غشاها کوش به اپتیلوم عصبی	OTOG	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / تشکیل استریوپلیالای سلول‌های مویی و انتقال یون کلرید در بخش‌های مختلف درون‌سلولی	CLIC5
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / مقاومت در برابر تحریک صدا و استحکام ماتریکس‌های خارج سلولی	OTOG	[۴۲]	اتوزوم مغلوب / اتوزوم غالب / نقش ساختاری در ماتریکس خارج سلولی	COCH
[۴۳]	اتوزوم غالب / حفظ عملکرد حذرون و محافظت سیگنال‌دهی کانال یونی ATP از	P2RX2	[۲۸]	وابسته به X مغلوب / رشد گوش داخلی	COL4A6
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / حفظ یکپارچگی ساختاری و عملکرد غشای تکروری	PCDH15	[۴۴]	اتوزوم مغلوب / حفظ یکپارچگی ساختاری و عملکرد غشای تکروری	COL9A1
[۴۵]	اتوزوم غالب / حفظ سطح cGMP و cAMP و فعال‌سازی فرآیندهای سیگنال‌دهی اکسیدتیتریت مسیر سلول‌های مویی	PDE1C	[۴۶]	اتوزوم غالب / حفظ ساختار و استحکام بافت‌های همبند	COL11A1

[۲۸]	اتوزوم مغلوب / توسعه استریوسیلیا	<i>PDZD7</i>	[۲۸]	اتوزوم غالب / اتوژوم مغلوب / یکپارچگی و رشد اسکلت	<i>COL11A2</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / محافظت از سیستم شناوری در برابر استرس اکیداتیو	<i>PJVK</i>	[۲۷]	اتوزوم غالب / اتصال هورمون تیروئید برای نقش‌های تنظیمی یا رشدی احتمالی	<i>CRYM</i>
[۴۸]	اتوزوم غالب / ضروری برای تشکیل اوکلیه و حفظ استریوسیلیا	<i>PLSI</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / مهار سیگنالدهی WNT	<i>DCDC2</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / حفظ هموستان میتوکندری	<i>PNPT1</i>	[۴۹]	اتوزوم غالب / فعالسازی CASP9 مسیر آپوپتوز	<i>DIABLO</i>
[۲۸]	وابسته به X مغلوب / رشد گوش داخلی و تنظیم بقای نوع <i>SGN1</i>	<i>POU3F4</i>	[۵۰]	اتوزوم غالب / تنظیم مورفوЛОژی سلولی و پلیمریزاسیون اکتنین در سلول‌های مویی	<i>DIAPH1</i>
[۵۱]	اتوزوم غالب / بلوغ و نگهداری سلول‌های مویی	<i>POU4F3</i>	[۵۲]	اتوزوم غالب / بازسازی اکتنین و تنظیم حرکت سلولی و چسبندگی	<i>DIAPH3</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / نگهداری سلول‌های مویی	<i>PPIP5K2</i>	[۵۳]	اتوزوم غالب / نقش اساسی در نورون‌های ترشح کننده	<i>DMXL2</i>
[۲۸]	وابسته به X مغلوب / رشد و نگهداری گوش داخلی	<i>PRPS1</i>	[۲۸]	اتوزوم غالب / اتوژوم مغلوب / تنظیم ArfG و تنظیم عملکرد سلول‌های حسّی حزارون	<i>ELMOD3</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / اتوژوم غالب / تکثیر و تمایز سلولی و بلوغ پس از تولد دسته‌های مویی	<i>PTPRQ</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / تشکیل مجموعه نوک استریوسیلیا	<i>EPS8</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / ضروری برای عملکرد مناسب استریوسیلیا سلول‌های مویی	<i>RDX</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / تنظیم بازسازی اسکلت سلولی اکتنین	<i>EPS8L2</i>
[۵۴]	اتوزوم غالب / سرکوب‌کننده رونویسی و ضروری برای رشد سلول‌های مویی	<i>REST</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / تنظیم ساختار و ظرفیت‌های سیگنالدهی رشته‌های ریزمند	<i>ESPN</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / نقش در نورون‌های گانگلیونی مارپیچی جهت عصب‌دهی سلول‌های مویی	<i>ROR1</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / تنظیم کننده اصلی پیراپیش در سلول‌های اپتیلیا - مزانشیمی	<i>ESRP1</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / تنظیم هموستان مایع گوش داخلی	<i>SIPR2</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / ضروری برای رشد و عملکرد گوش داخلی	<i>ESRRB</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / محافظت از سلول‌های مویی در برابر استرس و کمک به حفظ شناوری	<i>SERPINB6</i>	[۵۵]	اتوزوم غالب / تعیین سرنوشت سلول‌های مویی	<i>EYA4</i>
[۵۶]	اتوزوم غالب / حفظ حالت تمایز بافت‌ها، رشد سلول‌های حسّی حزارون در گوش داخلی	<i>SIX1</i>	[۵۷]	اتوزوم غالب / اتوژوم مغلوب / تمایز میوزنیک و تشکیل فلوپودیای سلولی	<i>RIPOR2</i>
[۵۸]	اتوزوم غالب / هدایت انتقال‌دهنده عصی گلوتامات به داخل وزیکول‌های سیناپسی	<i>SLC17A8</i>	[۵۹]	اتوزوم مغلوب / تنظیم بیان ژن‌های حزارون گوش	<i>FOXF2</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / تسهیل انتقال کاربینین به گوش داخلی برای تولید انرژی سلولی	<i>SLC22A4</i>	[۶۰]	اتوزوم مغلوب / نقش مرکزی در پاسخ رشد سلولی	<i>GAB1</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / بلوغ و بقای طولانی‌مدت سلول‌های مویی سلولی	<i>SLC26A4</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / انتقال یون‌های با بار منفی از طریق غشاء	<i>GIPC3</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / ایجاد تغییرات در طول سلول‌های مویی جهت تقویت صدا	<i>SLC26A5</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب، اتوژوم غالب / تسهیل انتقال بین سلول‌های یون‌ها و مولکول‌های کوچک	<i>GJB2</i>
[۲۸]	اتوزوم غالب / حفظ عملکرد فیزیولوژیکی سلول‌های مویی	<i>SLC44A4</i>	[۶۱]	اتوزوم غالب / بازیافت پتانسیم اندولنف	<i>GJB3</i>
[۲۸]	وابسته به X غالب / پروتئین محافظتی در برابر استرس ماکائیکی در برخی از انواع سلول‌های کورتی	<i>SMPX</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب، اتوژوم غالب / انتقال یون‌ها و متابولیت‌ها از طریق اتصالات شکاف بین سلول‌ها	<i>GJB6</i>
[۶۲]	اتوزوم مغلوب / ضروری برای عملکرد شناوری	<i>SPNS2</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / جهت‌دهی دوک میتوزی در طول تقسیم سلولی	<i>GPSM2</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / حفظ انسجام دسته سلول‌های مویی	<i>STRC</i>	[۶۳]	اتوزوم مغلوب / سیگنالدهی Ras	<i>GRAP</i>

[۲۸]	اتوزوم مغلوب / ضروری برای عملکرد طبیعی اندام کورتی	<i>SYNE4</i>	[۶۴]	اتوزوم غالب / تمایز و نگهداری سلول‌های اپتیبلیا	<i>GRHL2</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب، اتوزوم غالب / تنظیم اگروستیوز و اندوستیوز و رشد طبیعی مغز	<i>TBC1D24</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / ضروری برای رشد استریوپلیاهای گوش داخلی	<i>GRXCR1</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب، اتوزوم غالب / دپلاریزاسیون سلول‌های مویی	<i>TECTA</i>	[۶۵]	اتوزوم مغلوب / حفظ استریوپلیاهای حلق‌زنی	<i>GRXCR2</i>
[۶۶]	اتوزوم مغلوب / حفظ عملکرد طبیعی گوش داخلی	<i>TJP2</i>	[۶۷]	اتوزوم مغلوب / تنظیم آپوپتوز و نکروز	<i>GSDME</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب، اتوزوم غالب / کاتال انقلالی سلول‌های مویی	<i>TMC1</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / تنظیم رشد سلولی	<i>HGF</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / توسعه سلول‌های مویی	<i>TMEM132E</i>	[۶۸]	اتوزوم غالباً توسعه یا نگهداری سلول‌های مویی	<i>HOMER2</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / رشد صحیح دسته‌های استریوپلیا	<i>TMIE</i>	[۶۹]	/ فعال کننده سیستم سیگنالینگ JAK	<i>IFNLR1</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / رشد و نگهداری گوش داخلی	<i>TMPRSS3</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / مهم برای بقای سلول‌های مویی بیرونی	<i>ILDRI</i>
[۷۰]	اتوزوم غالباً / هموستاز کلسیم سلولی	<i>TMTC2</i>	[۷۱]	اتوزوم مغلوب / کاتالیز آمینو اسید اسیلوسیون tRNA-lys	<i>KARS1</i>
[۷۲]	اتوزوم غالباً / دخیل در مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt	<i>TOP2B</i>	[۷۳]	اتوزوم غالب / حفظ هموستاز بیونی و تنظیم پتانسیل غشای سلولی مویی	<i>KCNQ4</i>
[۷۴]	اتوزوم غالباً / شکل‌پذیری سیناپسی و بازسازی نورون	<i>TNC</i>	[۷۵]	اتوزوم غالب / نقش در خون‌سازی، ملانوژن، گامتوژن و مهاجرت سلولی	<i>KITLG</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / حفظ یکپارچگی ریشه استریوپلیا	<i>TPRN</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / ضروری برای ریخت زایی سلول‌های مویی	<i>LHFPL5</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / ضروری برای تشکیل ریشه‌ها و ایجاد دوام لازم استریوپلیا	<i>TRIOBP</i>	[۷۶]	اتوزوم غالب / نگهداری سلول‌های مویی	<i>LMXIA</i>
[۷۷]	اتوزوم غالباً / بازسازی کروماتین و ترمیم DNA	<i>TRRAP</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / ضروری برای عملکرد طبیعی سلول‌های مویی	<i>LOXHD1</i>
[۷۸]	اتوزوم مغلوب / دخیل در تنظیم سیگنالینگ Notch	<i>TSPEAR</i>	[۷۹]	اتوزوم مغلوب / اتصال لیگاند‌ها در فرآیند اندوستیوز	<i>LRP5</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / حفظ یکپارچگی استریوپلیاها	<i>USHIC</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / ضروری برای عملکرد شناوری و دهلیزی	<i>LRTOMT</i>
[۸۰]	اتوزوم مغلوب / انسجام سلول‌های مویی	<i>USHIG</i>	[۸۱]	اتوزوم مغلوب / حفظ ترکیب بیونی مایعات گوش داخلی	<i>MARVELD2</i>
[۲۸]	اتوزوم مغلوب / فعال کننده رونویسی	<i>WBP2</i>	[۸۲]	اتوزوم مغلوب / نقش در پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی	<i>MASPI</i>
[۸۳]	اتوزوم مغلوب / حفظ هموستاز بیونی گوش داخلی	<i>WFS1</i>	[۸۴]	اتوزوم غالب / شروع تکثیر DNA و تقسیم سلولی	<i>MCM2</i>
[۸۵]	اتوزوم مغلوب / بلوغ سلول‌های مویی	<i>WHRN</i>	[۲۸]	اتوزوم مغلوب / نقش در بقا، مهاجرت و نهاجم سلولی	<i>MET</i>
[۶۶]	اتوزوم مغلوب / سازماندهی و نگهداری طبیعی دسته‌های مویی	<i>CLRN2</i>	[۶۰]	اتوزوم غالب / تنظیم چرخه سلولی	<i>METTL13</i>

اصلی‌ترین واریانت‌های این ژن، c.35delG می‌باشد که بیشترین شیوع را در شمال کشور به‌خصوص در استان گیلان (۲۷ درصد) نشان داده است [۸۷]. در حالی که، این جهش در جمعیت‌های ناشنوا اروپایی و آمریکایی، حدود ۸۰ درصد از واریانت‌های *GJB2* را شامل می‌شود [۸۸]. علاوه‌بر *GJB2*, ژن‌های *SLC24A4*, *CDH23*, *MYO7A*, *MYO15A* و *TMC1* را به ترتیب با درصد فراوانی ۱۶/۳۷, ۱۴/۵۴, ۹/۵۷, ۷/۳ و ۴/۵۳ می‌توان در ایران به عنوان رایج‌ترین ژن‌های عامل ناشنوا ای غیرسندرومی نام برد. البته برای تخمین دقیق‌تر میزان سهم ژن‌ها در بروز ناشنوا ای غیرسندرومی در ایران نیاز به انجام مطالعات گستره‌تر به‌ویژه در جمعیت‌هایی می‌باشد که کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. جالب توجه آن‌که، اکثر جهش‌های نقطه‌ای عامل NSHL در ژن‌های شایع نامبرده از نوع بدمعنی می‌باشند که می‌توان به نقش کلیدی جهش‌های بدمعنی بر

مطابق جدول شماره ۱، ژن‌های متعددی در بروز ناشنوا ای غیرسندرومی دخیل هستند که این خصوصیت در جمعیت‌های متنوع ایران که در آن نرخ بالایی از ازدواج‌های فامیلی نیز مشاهده می‌شود، بسیار حائز اهمیت است. براساس مطالعات صورت گرفته تا به امروز، بیش از ۴۳۰ جهش بیماری‌زا و شبیه بیماری‌زا در ۵۷ ژن مرتب‌با ناشنوا ای غیرسندرومی در ایران گزارش شده است (جدول شماره ۲). اگرچه شیوع جهش ژن‌ها در جمعیت‌ها و قومیت‌های مختلف ایران متفاوت است؛ اما این اختلاف فراوانی به‌طور قابل توجهی در ژن *GJB2* نسبت به سایر ژن‌های درگیر در ناشنوا ای در مناطق مختلف ایران مشاهده می‌شود. با توجه به لیست ژن‌ها و واریانت‌های ذکر شده در جدول شماره ۲، ژن ۲ *GJB2* بطور میانگین ۱۷/۲۷٪ از جهش‌های را به خود اختصاص می‌دهد؛ بهنحوی که بروز و شیوع جهش‌های *GJB2* از شمال به جنوب کشور کاهش می‌یابد. از

روی ساختار سه بعدی و پایداری پروتئین‌ها و درنهایت بروز اختلال  
شناختی پی‌برد [۸۹].

جدول شماره ۲- طیف ژن‌ها و جهش‌های بیماری‌زا و شبیه بیماری‌زا شناسایی شده در مبتلایان به ناشناختی غیرسندرومی در ایران

منبع	تفصیل عملکردی ژن / پروتئین	نوع جهش	ژن
[۹۱.۹۰.۸۸]	c.35delG(p.Gly12Valfsx2)/c.224G>A(p.Arg75Gln)/c.229T>C(p.Trp77Arg)/c.283G>A(p.Val95Met)/c.380G>T(p.Ser139Asn)/c.380G>A(p.Arg127His)/c.416G>A(p.Ser139Asn)/c.326G>A(p.Gly109Glu)/c.457G>A(p.Val153Ile)/c.487A>G(p.Met163Val)/c.505T>C(p.Cys169Arg)/c.79G>A(p.Val27Ile)/c.95G>A(p.Arg32His)/c.427C>T(p.Arg143Trp)/c.239A>T(p.Gln80Leu)/c.598G>A(p.Gly200Arg)/c.269T>C(p.Leu90Pro)/c.23C>T(p.Thr8Met)/c.279G>A(p.Met93Ile)/c.336G>T(p.Lys112Asn)/c.304A>C(p.Lys102Gln)/c.385G>A(p.Glu129Lys)/c.341A>G(p.Glu114Gly)/c.473A>C(p.Tyr158Ser)/c.474A>G(p.His16Arg)/c.109G>A(p.Val37Ile)/c.251T>C(p.Val84Ala)/c.328G>A(p.Glu110Lys)/c.368C>A(p.Thr123Asn)/c.428G>A(p.Arg143Gln)/c.439G>A(p.Glu147Lys)/c.493C>T(p.Arg165Trp)/c.511G>A(p.Ala171Thr)/c.551G>C(p.Arg184Pro)/c.551G>A(p.Arg184Gln)/c.136G>A(p.Asp46Asn)/c.94C>T(p.Arg32Cys)/c.389G>A(p.Gly130Val)/c.35G>A(p.Gly12Asp)/c.130T>G(p.Trp44Gly)/c.178T>G(p.Cys60Gly)/c.163A>G(p.Thr55Ala)/c.314A>G(p.Glu114Gly)/c.100A>G(p.Met34Val)/c.238C>A(p.Gln80Lys)	Missense	
[۸۸]	c.71G>A(p.Trp24X)/c.507insAACG(p.A171EfsX)/c.408C>A(p.Tyr136X)/c.230G>A(p.Trp77X)/c.465T>A(p.Tyr155X)/c.290dupA(p.Tyr97X)/c.139G>T(p.Glu47X), c.235delC(p.L79Cfs*3)/c.167delT(p.Leu56ArgfsTer26)/c.7dup(p.Trp3LeufsX45)/c.35dup(p.Val13CysfsX35)/c.363delC(p.Thr123ProfsX45)/c.327delGGins(p.Glu110ArgfsX2)/c.327-328delGG(p.Glu110AspDfsX4)/c.310del14(p.R104GfsX6)/c.329delA(p.Glu110Glyfsx2)/c.299-300delAT(p.His100fsX14)/c.334-335delAA(p.Lys112GlufsX2)/c.355-357delGAG(p.Glu119delGlu)/c.463-464delTA(p.Tyr155CysfsX54)/c.35insG(p.Val13Cysfsx34)/c.290-291insA(p.Tyr97x)/c.313_326del(p.Lys105GlyfsX5)/c.512_513insAACG(p.Trp172ThrfsX39)/c.51_62del+65dup(P.T18-Gly21del+I23AlafsX23)/c.23_24insA(p.Ile9Aspfs*39)	Nonsense	GJB2
[۸۸]	c.358_360delGAG(p.Glu120del)	Deletion	
[۸۸]	c.1A>G(p.Met1?)	Start codon	
[۹۲.۸۸]	IVS1+1G>A/c.3170G>A/c.23+1G>A	Splice site	
[۹۴.۹۳.۸۸]	c.347G>T(p.Gly116Val)/c.1001G>T(p.Gly334Val)/c.1226G>A(p.Arg409His)/c.1229C>T(p.Thr410Met)/c.1259C>T(p.Thr420Ile)/c.1334T>G(p.Leu445Trp)/c.1343C>T(p.Ser448Leu)/c.1790T>C(p.Leu597Ser)/c.2162C>T(p.Thr721Met)/c.416G>T(p.Gly139Val)/c.1238A>G(p.Gln413Arg)/c.716T>A(p.Val239Asp)/c.493A>C(p.Ser165Arg)/c.1574C>T(p.Pro525Leu)/c.269C>T(p.Ser90Leu)/c.1174A>T(p.Asn392Tyr)/c.2027T>A(p.Leu676Gln)/c.683C>A(p.Ala228Asp)/c.481T>A(p.Phe161Ile)/c.1102G>A(p.Gly368Arg)/c.1517T>G(p.Leu506Arg)/c.1546C>T(p.Pro516Ser)/c.1717G>T(p.Asp573Tyr)/c.2145G>T(p.Lys715Asn)	Missense	
[۸۸]	c.235C>T(p.Arg79X)	Nonsense	SLC26A4
[۹۵.۹۴.۸۸]	c.965insA(p.Asn322KfsX8)/c.6566insT(p.Ser23ValfsX64)/c.2106delG(p.Lys702AsnfsX19)/c.1489G>A(p.Gly497Cys)/c.1197delT(p.Cys400ValfsX32)/c.881-882delAC(p.His294GlnfsX35)/c.863-864insT(p.Leu288PhefsX3)/c.1412delT(p.Leu471ArgfsX17)/c.959_960insA(p.Glu320Glufs)/c.882_883del(p.His294fs)	Frameshift	
[۹۴]	8 exons deletion	Deletion	
[۹۴.۸۸]	c.919-2 A>G, c.1614+1G>C	Splice site	
[۹۸-۸۸.۹۴]	c.6371G>A(p.Arg2124Gln)/c.6555C>T(p.P2073S)/c.6217C>T(p.Pro2073Ser)/c.1387A>G(p.Met463Val)/c.5810G>A(p.Arg1937His)/c.8467G>A(p.Asp2823Asn)/c.5305A>G(p.Thr1769Ala)/c.4313T>C(p.Leu1438Pro)/c.4952C>T(p.Ser165Ile)/c.5809C>T(p.Arg1937Cys)/c.6218C>T(p.Pro2073Leu)/c.6341T>G(p.Val2114Gly)/c.6437G>A(p.Arg2146Gln)/c.6442T>A(p.Trp2148Arg)/c.6436C>T(p.Arg2146Trp)/c.6893G>A(p.Arg2298Gln)/c.8725G>A(p.Gly2909Ser)/c.9534C>G(p.Cys3178Trp)/c.9584C>G(p.Pro3195Arg)/c.9698T>G(p.Leu3233Ala)/c.10266G>C(p.Gln3422His)/c.855_856insT(p.Pro286Ser)/c.1117C>T(p.Arg373Cys)/c.2515delC(p.Pro839Arg)/c.9572G>A(p.Arg3191His)/c.1454T>C(p.Val458Ala)/c.3956C>G(p.Ser1319Cys)/c.3956C>G(p.Ser1319Cys)/c.5810G>A(p.Arg1937His)/c.9437A>C(p.His3146Pro)/c.4519C>T(p.Arg1507Ter)/c.6442T>A(p.Trp2148Arg)	Missense	
[۸۸.۹۴.۹۶.۹۷.]	c.4176C>A(p.Tyr1392X), c.5925G>A(p.Trp1975X), c.1047C>A(p.Tyr349X), c.7720C>T(p.Q2574*), c.2759G>A(p.Trp920*), c.4528C>T(p.Gln1510Ter), c.6892C>T(p.Arg2298Ter), c.8457C>G(p.Tyr2819Ter), c.4821C>A(p.Tyr1607Ter), c.7720C>T(p.Q2574X), c.4519C>T(p.Arg1507Ter)	Nonsense	
[۹۹]	c.2280delC(p.Ser761LeufsX20)/c.8638_8641delCCTG(p.P2880RfsX19)/c.5419-21delT(p.Phe1807Leu fsX6)/c.4904-4907delGAG(p.Glu1637del)/c.5420delT(p.Phe1807LeufsX6)/c.283_284insA(p.Lys94Lysfs)/c.9611_9612+8delTGTTGAGCAT(p.Leu3204Cysfs*17)/c.5421delT(p.f1807LfsX6)/c.9611_9612+8delTGTTGAGCAT(p.Leu3204Cysfs*17)/c.8445_8448delICCG(p.Val2815Valfs*10)/c.10504dupT(p.C3502Lfs*15)	Frameshift	MYO15A
[۸۸]	c.8307_8309delGGA(p.Glu2770del)/c.4909-4911delGAG(p.E1637del)	Deletion	
[۸۸.۹۴.۹۵.۱۰.]	c.8601+2T>G/c.5910+1G>T/c.4596+1G>A/c.4142+1G>T/c.7395+1G>A/c.4655+1G>A/c.3867-1G>A/c.6438+1G>T	Splice site	

[۸۸.۹۴.۹۵.۱.۱]	c.1117C>T(p.Arg373Cys)/c.6487G>A(p.Gly2163Ser)/c.494C>T (p.Thr165Met)/c.3719G>A(p.Arg1240Gln)/c.577A>C(p.Thr193Pro)/c.1117C>T(p.Arg373Cys)/c.3049T>G [۱۰۴-] P.Tyr1017Asp)/c.1363A>C(p.Asn455His)/c.6028G>T(p.Asp2010Tyr)/c.1190C>T(p.A397V)/c.1184G>A(p. R395H)/c.3751G>C(p.A1251P)/c.487G>A(p.Gly163Arg)	Missense	
[۸۸.۹۴.۹۵.۱.۵]	c.1708C>T(p.Arg570X)/c.5785C>T(p.Gln1929X)/c.448C>T(p.Arg150Ter)/c.1258A>T(p.Lys420Ter)/c.188 4C>A(p.Cys628*)/c.3564_3570delTGCCCCGG [۱۰۸-] (p.Tyr1188*)/c.5215C>T(p.Arg1739X)/c.448C>T(p.Arg150X)/c.4513G>T(p.Glu1505X)/c.2361C>A(p.Y78 7X)/c.5442T>G(p.Tyr1814X)	Nonsense	MYO7A
[۹۵]	c.5567delG(p.Arg1856fs*23)/c.75_82delG GCGGTGG (p.Ala26fs*13)	Frameshift	
[۹۶]	c.1344-2A>G	Splice site	
[۸۸.۹۴.۹۵.۱.۱]	c.7822C>T(p.Arg2608Cys)/c.5851G>A(p.Asp1951Asn)/c.3215C>A(p.Ala1072Asp)/c.719C>T(p.Pro240Le u)/c.6085C>T(p.Arg2029Trp)/c.5908G>A(p.Glu1970Lys)/c.3215C>A(p.Ala1072Asp)/c.2977G>A(p.Asp99 3Asn)/c.5237G>A(p.R1746Q)/c.3215C>A(p.Ala1072Asp)/c.535G>A(p.Ala179Thr)/c.2263C>T(p.His455T yr)/c.644G>T(p.Val215Phe)/c.266G>T(p.Gly89Val)/c.3337G>C(p.Glu1113Gln)/c.3736T>C(p.Tyr1246His) [۱۰۲.۱۰۹.۱۱۰-] /c.2251G>A(p.Gly451Arg)/c.5149T>C (p.Cys1717Arg)/c.6604G>A (p.Asp2202Asn)/c.429+4G>A(p.Asn1521Ser)/c.4562A>G (p.Asn1521Ser)/c.2897G>A(p.Arg966His)/c.1064C>A(p.Thr355Asn)/c.5908G>A (p.Glu1970Lys)	Missense	
[۹۴.۱۱۱.۱۱۲]	c.2206C>T(p.Arg736Ter)/c.2334G>A(p.Trp778*)/c.1491C>G(p.Tyr497X)	Nonsense	
[۹۴.۹۵.۱.۰۵]	c.9389-9390delCT(p.P3130Rfs*19)/c.1488_1489delAG(p.Gly497Serfs)/c.3491delG(p.Leu1166Trpfs *11),	Frameshift	
[۸۸.۹۶]	c.2192+1G>C/c.4846-3C>G	Splice site	
[۱۱۴-۹۴.۱۱۲]	c.2030T>C(p.Ile677Thr)/c.530T>C(p.Ile177Thr)/c.1703A>G(p.Y568C)/c.453G>A(p.Lys152Lys)/c.821C>T (p.Pro274Leu)/c.1703A>G(p.Tyr568Cys)	Missense	
[۸۸.۱۱۳]	c.1589_1590delCT(p.Ser530X)/c.100C>A(p.Arg34X)/c.256G>T(p.Glu86*)	Nonsense	
[۸۸.۹۴.۱۱۳]	c.150delT(p.Asn50Lys fsX26)/c.1586_1587 delTC(p.Val528Valfs)/c.1586_1587delTC(p.Val529Valfs)/c.150del (p.Asn50fs)	Frameshift	TMCI
[۹۶]	Duplication of exons 9-12	Duplication	
[۸۸.۹۴.۱۱۳]	c.-258A>C/c.776+1G>A/c.-259C>T, 236+1G>A/c.741+1G>A	Splice site	
[۸۸]	c.5210A>G(p.Tyr1737Cys)	Missense	
[۸۸]	c.3903C>A(p.Cys1301x)/c.5211C>A(p.Tyr1737x)/c.6037delG(p.2018X)/c.734G>A(p.W245X)	Nonsense	
[۲۱.۸۸.۱۰۲.۱۰۱]	c.6203-6218del16(p.Lys2068Argfsx38)/c.649insC(p.Thr217Hisfsx32)/c.266delT(p.Leu89Argfs*34)/c.649- 650insC(p.N218QfsX31)/c.49_50insT(p.Leu17Leufs*19)/c.651dupC(p.Asn218fs),c.650_651insC(p.Thr217 Thrfs)	Frameshift	TECTA
[۸۸]	9.6 kb deletion(Truncated protein)	Deletion	
[۹۴.۱۰۶]	c.250C>T(p.Arg84Trp)/c.325C>T(p.Val109Leu)	Missense	
[۹۴]	c.122_125dup (p.Pro43Alafs*73)	Frameshift	
[۹۴]	4 exons duplications	Duplications	TMIE
[۹۴.۲۱]	c.647G>A(p.Arg216His)/c.325C>T(p.Arg109Trp)/c.46C>T(p.Arg16X)	Missense	
[۹۴]	4 exon duplications	Duplication	TMPRSS3
[۱۱۶]	c.6362C>T(p.Ser2121Leu)	Missense	
[۱۰۵.۱۰۲.۹۴]	c.2581C>T(P.R861*)/c.3202C>T(p.Arg1068*)/c.2988C>A(p.Tyr995*)	Nonsense	TRIOBP
[۱۰۵]	c.3089delC(p.P1030Lfs*18)	Frameshift	
[۱۱۷]	c.1012G>C(p.G338R)	Missense	TJP2
[۹۴]	c.2872C>T(p.Arg928Cys)/c.3667G>A(p.Asp1223Asn)/c.80A>G(p.Asp26Gly)/c.3515G>A(p.Arg1171His)	Missense	
[۹۴]	c.2379G>A(p.Trp792X)	Nonsense	MYO6
[۸۵]	c.554-1G>A,	Splice site	
[۱۰۶]	c.1370_1371del(p.Arg457Asnfs*25)	Frameshift	MYO3A
[۹۴]	c.1498C>T(p.Arg500X)/c.1138C>T(p.Gln380X)	Nonsense	
[۸۸]	c.1543delA(p.Lys517ArgfsX16)/c.1555delinsAA(p.Asp519Lysfs*12)	Frameshift	MARVELD2
[۸۵]	c.1331+1G>A	Splic site	
[۸۵]	c.388C>T(p.R130C)	Missense	MCM2
[۸۵]	c.72delA(p.I24Mfs*22)	Frameshift	MPZL2
[۸۵]	m.1555A>G	drug response	MT-RNR1
[۱۰۶]	c.658A>G(p.Met220Val)/c.545T>A(p.Ile182Lys)	Missense	NARS2
[۹۵]	c.1097G>C(p.Cys366Ser)	Missense	KARS
[۸۵]	c.1647C>G(p.F549L)	Missense	KCNQ4
[۹۴.۸۸]	c.161C>T(p.Thr45I)/c.547C>T(p.Arg183Trp)/c.970G>T(p.Gly324Trp)	Missense	PJVK

[۸۸]	c.274C>T(p.Arg92X)	Nonsense
[۹۴۸۸]	c.726delT(p.Phe242LeufsX7)/c.988delG(p.Val330LeusX7)/c.499C>T(p.Arg167x)/c.122delA(p.Lys41SerfsX18)/c.121delA(p.Lys41Glufs)	Frameshift
[۹۴]	exon 6 deletion	Deletion
[۹۴]	exon 6 duplication	Duplication
[۹۴]	c.211+1G>T,	Splice site
[۱۱۸]	c.2599T>C(p.Ser867Pro)	Missense
[۹۴]	c.2058G>A(p.Trp686X)	Nonsense
[۹۴]	c.6775del (p.Leu2259fs)	Frameshift
[۹۴]	c.6327+1G>A	Splice site
[۸۸،۲۲]	c.307G>C(p.Gly103Arg)/c.854T>G(p.Met285Arg)/c.8120C>T(p.Pro2707Ile)/c.251T>C(p.I84T)/c.94G>A(p.Val32Met)/c.682G>A(p.Gly228Arg)	Missense
[۸۸]	c.1500C>A(p.Tyr500X)/c.1576C>T(p.Gln526X)	Nonsense
[۸۸]	c.682G>A(p.Gly228Arg)	Frameshift
[۹۴،۸۸]	c.3652C>T(p.Gln1576x)/c.4135G>T(p.Ala1379Ser/c.1021C>T(p.His341Tyr)	Missense
[۱۰۵،۹۴]	c.2758C>T(p.R920*)/c.2986C>T(p.Arg996X)/c.4726C>T(p.Glu1576X)	Nonsense
[۸۸]	c.3101G>A(p.Arg1034H)	Frameshift
[۹۴]	c.3024+1G>A/c.3389-1G>T	Splice site
[۱۱۹]	c.1048T>G(p.Ter350Glu)	Missense
[۱۲۰]	c.1453A>G(p.Met485Val)	Missense
[۹۴]	c.201G>A(p.Trp67X)/c.402C>A(p.Tyr134X)	Nonsense
[۹۴،۲۰]	c.311G>T(p.Gly104Asp)/c.311G>T(p.Gly104Asp)/c.590T>C(p.Ile197Thr)/c.466G>A(p.Glu156Lys),	Missense
[۷۰]	c.637+1G>A(p.Phe 164 Ser fs*4)	Frameshift
[۱۲۱]	c.37G>T(p.Ala13Ser)	Missense
[۱۲۱]	c.662-1G>C	Splice site
[۱۲۲]	c.934C>G(p.Arg312Gly)	Missense
[۹۵،۸۸]	c.1126C>T(p.Arg376X)/c.1033C>T(p.Arg345X)/c.1126C>T(p.Arg376X)	Nonsense
[۸۸]	c.1351_1352del(p.A451TfsX43)	Frameshift
[۸۸]	c.1421+2T>C	Splice site
[۱۰۶]	c.40_41insTG GTGC ACGGCCGTGCA(p.Ser14Metfs*15)	Frameshift
[۹۴]	c.215A>G(p.Glu72Gly)	Missense
[۹۴]	c.34C>T(p.Glu12X)	Nonsense
[۸۸]	c.52_86del(p.Asp18Alafs*7)	Frameshift
[۸۸]	c.1861C>A(p.Pro621Thr)	Missense
[۹۴]	c.966dupC(p.Pro322Profs)	Frameshift
[۱۰۶]	c.1915del(p.Val639Trpfs*51)	Frameshift
[۸۸]	c.116T>A(p.L39X)	Nonsense
[۸۸]	c.494C>A(p.Thr165Lys)	Missense
[۱۰،۲۹۴]	c.122C>A(p.Thr41Lys)/c.472G>A(p.E158K)/c.245A>G(p.N82S), c.241C>T(p.Leu81Phe)/c.772C>T(p.Arg258Trp)/c.667C>G(p.Arg223Gly)	Missense
[۹۴]	c.811delA(p.Lys271Argfs)	Frameshift
[۹۴]	c.1492C>T(p.Arg498*)	Nonsense
[۹۴]	c. 904_905insA(p.Ile302Asnfs)	Frameshift
[۱۱۳]	c.1154C>T(p.Thr385Ile)	Missense
[۹۴]	c.718delC(p.Pro240Profs)	Frameshift
[۹۴]	c.1642C>T(p.Pro548Ser)/c.1964A>G(p.Gln654Arg)/c.1702G>C(p.Val568Leu)	Missense
[۹۴]	whole gene deletion	Deletion
[۹۴]	c.151+1G>A/c.1971-1G>A	Splice site
[۸۸]	c.C2383T(p.R795C)	Missense
[۹۴]	c.5227T>C(p.Leu1743Leu)	Missense
[۹۵،۹۴]	c.3265C>T(p.Arg1089Trp)/c.2417T>C(p.Ile806Thr)/c.2680G>A(p.Glu894Lys)/c.C2383T(p.R795C)/c.367 G>A(p.G123S)	Missense
		OTOF

[۱۲۴]	c.1981dupC(p.Asp661GlyfsX2)/c.3636_3637del(p.Phe1212fs)	Frameshift
[۱۲۴۸۸]	c.3571+2T>C/c.1392+1G>A/c.1329+2T>C	Splice site
[۹۴۸۸]	c.102G>A(p.Met34Ilu)/c.241C>T(p.Arg81Trp)/c.503G>A(p.Arg168Glu)/c.240G>T(p.Glu80Asp)/c.47T>C(p.Leu16Pro)/c.353G>A(p.Arg118His)/c.240_241G>T(p.Glu80Asp)/c.102G>A(p.Met34Ile)/c.240_241C>T(p.Arg81Trp)	Missense
[۸۸]	c.213C>G(p.Tyr71X)/c.333C>G(p.Tyr111X)	Nonsense
[۸۸]	c.509_524del(p.Ala170Alafs*20)/c.104delC(p.Ser35SerfsX13)	Frameshift
[۱۰۱۹۴۸۸]	c.797G>C(p.Asp266His)/c.2008C>T(p.Arg670X)/c.4936C>T(p.R1646X)	Missense
[۹۴]	c.380A>G (p.Tyr127Cys)	Missense
[۸۷]	c.34A>T(p.K12X)	Nonsense
[۹۴]	c.258_260delCTC(p.Phe86del)	Deletion
[۹۴]	c.1A>G (p.Met1Val)	Start codon
[۱۲۵]	c.305T>A(p.Val102Glu)/c.428A>G(p.Tyr143Cys)	Missense
[۱۲۵۸۸]	c.583C>T(p.Q195X)/c.820C>T(p.Q274X)/c.583C>T(p.Gln195X)	Nonsense
[۸۸]	c.82delG(p.Val28SfsX31)	Frameshift
[۱۲۵۸۸]	c.1217_18delCT(p.S406X)/c.88_124delTTTAGGGTGCCTGCCTTGCTTGACGG TCCAGC(non-coding exon)	Deletion
[۱۲۵]	c.59-5_88del	Splice site / Deletion
[۹۴]	c.2440C>T(p.Glu814X)	Nonsense
[۸۷]	c.499G>A(p.Gly167Arg)/c.536G>A(p.R179H)	Missense
[۹۴]	c.615T>A(p.Tyr205X)	Nonsense
[۸۸]	c.698+1G>A	Splice site
[۸۷]	c.188C>T(p.Pro63ILeu)	Missense
[۸۷]	c.323G>C(p.Arg108Pro)	Missense
[۱۰۱]	c.4012C>T(p.R1338X)	Missense
[۹۴]	whole gene conversion	-----
[۹۵]	c.1264C>T(p.Arg422Trp)	Missense
[۱۰۱۹۴]	c.628A>T(p.K210X)/c.2041C>T(p.Arg681X)/c.545G>A(p.Trp182X)/c.238_239insC(p.Arg80Profs)	Nonsense
		USHIC

پروتئی با تحریک مستقیم عصب شناوری و دور زدن سلول‌های مویی آسیب‌دیده یا ازدست‌رفته است که جایگزین عملکرد انتقالی سلول‌های مویی می‌شود و کارکرد آن بسته به نوع ژن جهش‌بافته متفاوت است. جهش در ژن‌هایی مانند *DIAPH3* و *PJVK*، *AIFM1* و *TMPRSS3* به آسیب ساختار و عملکرد گانگلیون مارپیچی منجر می‌شود و تحقیقات اخیر نشان داده است کاشت حلزون در بیماران حامل این جهش‌ها بازده ضعیفی دارد، در حالی که بیماران دارای واریانت‌های بیماری‌زا در *GJB2* و *SLC26A4* نتایج موفقیت‌آمیزی را نشان داده‌اند [۱۲۶]. از سوی دیگر، درمان نقص شناوری ناشی از عوامل عفنی همچون سرخجه و *CMV* نیز می‌تواند کاشت حلزون در مبتلایان باشد؛ اما اصلی‌ترین راهکار، پیشگیری از عفونت اویلیه در زنان باردار و سپس واکسیناسیون است [۸]. یکی دیگر از راهکارهای درمانی جهت بازیابی شناوری ازدست‌رفته، ژن‌درمانی است. با توجه به نقش نوروتروفین‌ها Neurotrophin(NTs) در تنظیم تمایز و بقای نورون‌ها در طول رشد حلزون گوش، تمرکز مطالعات اخیر در زمینه استفاده از ژن‌درمانی NT بهمنظر بیان اجباری این ژن توسط

**بحث**  
اویلین قدم جهت مدیریت درمان ناشنواری، تشخیص و ارزیابی نوع و درجه ناشنواری است. با ظهور تکنولوژی NGS افزایش قابل توجهی در شناسایی تعداد ژن‌های دخیل در ناشنواری صورت گرفت که در راستای تشخیص دقیق علت ژنتیکی اختلال شناوری بسیار کمک‌کننده است [۲۲، ۱۹]. شناسایی ۵۷ ژن از ۱۳۰ ژن در گیر در ناشنواری غیرستدرموی در جمعیت‌های مختلف ایران نتیجه این تکنیک انقلابی است. در اغلب موارد، سلول‌های مویی حسی و SGN حلزون گوش در کم‌شنواری تحت تأثیر قرار می‌گیرند که عدم بازسازی خودبه‌خودی سلول‌های مویی و حساسیت بالای بافت‌ها و غشاهای حلزون، چالش‌هایی را برای توسعه درمانی ایجاد می‌کنند [۱۷]. در حال حاضر، سمعک و کاشت حلزون (CI) Cochlear implant تقویت شناوری از سمعک برای مبتلایان به درجات کم‌شنواری و کاشت حلزون برای ناشنواری شدید تا عمیق در کودکان و بزرگسالان استفاده می‌شود. با این حال، این دو روش در بازیابی بخشی از شناواری محدودیت‌هایی دارند [۴]. حلزون کاشت شده

همچون توالی‌بایی کل اگزوم برای اختلال هتروژن ناشنوایی بسیار حائز اهمیت است. اگرچه کاشت حلزون به عنوان بهترین روش درمان ناشنوایی شناخته شده است، دستیابی به یک راهکار درمانی مؤثر، مستلزم تشخیص نوع ژن و جهش عامل اختلال شناوی است. زیرا امید است که با غلبه بر مشکلات تکنیکی و اخلاقی پیش رو، ژن درمانی اختلالات شناوی در آینده اجرایی شود. علیرغم مطالعات گسترده تشخیص مبنای ژنتیکی کم‌شناوی در جمیعت‌های مختلف ایران، همچنان طیف وسیعی از مبتلایان از دسترسی به انجام آزمایشات ژنتیکی تشخیصی محروم هستند که لزوم برنامه‌ریزی مسؤولان در معاونت پیشگیری از معلولیت‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و نیز سازمان بهزیستی کل کشور را یادآوری می‌کند؛ چراکه همواره پیشگیری، آسان‌تر و ارزان‌تر از درمان می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

نویسنده‌گان مرابت تشکر خود را از حمایت و همکاری دانشگاه‌های سمنان و خوارزمی اعلام می‌دارند. همچنین، از همکاری کمیته اخلاق واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی تهران به خاطر صدور تأییدیه اخلاقی این مطالعه سپاسگزاری می‌شود.

### References:

- [1] Trpchevská N, Freidin MB, Broer L, Oosterloo BC, Yao S, Zhou Y, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies 48 risk variants and highlights the role of the stria vascularis in hearing loss. *Am J Hum Genet* 2022; 109(6): 1077–91.
- [2] Vona B, Doll J, Hofrichter MAH, Haaf T. Non-syndromic hearing loss: clinical and diagnostic challenges. *Medizinische Genet.* 2020; 26; 32(2): 117–29.
- [3] Hegde S, Hegde R, Kulkarni SS, Das KK, Gai PB, Bulagouda RS. Analysis of Genetic Variations in Connexin 26 (GJB2) Gene among Nonsyndromic Hearing Impairment: Familial Study. *Glob Med Genet* 2022; 09(02): 152–8.
- [4] Kalra G. Multi-Omic Analysis of Hearing Difficulty Risk Loci and Gene Regulatory Networks in the Mammalian Cochlea. [Dissertation] Baltimore. Molecular Medicine University of Maryland. 2021.
- [5] Roizen NJ. Etiology of hearing loss in children: nongenetic causes. *Pediatr Clin N Am* 1999; 46(1): 49–64
- [6] Dobriyanova V. Acquired hearing loss. *Int Bulletin Otorhinolaryngol* 2020; 22; 16(3): 5–8.
- [7] Roizen NJ. Nongenetic causes of hearing loss. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003; 9(2): 120–7.
- [8] Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral Causes of Hearing Loss: A Review for Hearing Health Professionals. *Trends Hear* 2014; 17; 18: 233121651454136.
- [9] Sadighi J, Eftekhar H, Mohammad K. Congenital rubella syndrome in Iran. *BMC Infect Dis* 2005; 5(1): 44.
- [10] Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(4): 571–87.
- [11] Maroonroge S, Emanuel DC, Letowski TR. Basic anatomy of the hearing system. Helmet-Mounted Displays: Sensation, Perception and Cognition Issues. US Army Aeromedical Research (Alabama) 2000. p. 279–306.
- [12] Brownell WE. How the ear works—nature's solutions for listening. *Volta Rev* 1997; 99(5): 9.
- [13] Dror AA, Avraham KB. Hearing Impairment: A Panoply of Genes and Functions. *Neuron* 2010; 68(2): 293–308.
- [14] Willems PJ. Genetic Causes of Hearing Loss. Epstein FH, editor. *N Engl J Med* 2000; 342(15): 1101–9.
- [15] Dror AA, Avraham KB. Hearing Loss: Mechanisms Revealed by Genetics and Cell Biology. *Annu Rev Genet* 2009; 43(1): 411–37.
- [16] Hudspeth AJ. How the ear's works work. *Nature* 1989; 341(6241): 397–404.
- [17] Venkatesh MD, Moorjani N, Puri B. Genetics of non syndromic hearing loss. *Med J Armed Forces India* 201; 71(4): 363–8.

سلول‌های هدف در حلزون گوش جلب شده است. براساس تحقیقات بر روی مدل حیوانی، بیان طولانی‌مدت NT در حلزون گوش به جلوگیری از انحطاط SGNها پس از کاهش شناوی منجر می‌شود که می‌تواند تأثیر مثبتی بر بازدهی کاشت حلزون در گیرنده‌گان بگذارد. اگرچه رویکرد ژن درمانی در مدل‌های حیوانی ناشنا، نتایج امیدوارکننده‌ای در ترمیم نقایص ژنتیکی سلول‌های مویی نشان داده است؛ اما موانع قابل توجهی برای استفاده بالینی آن در انسان وجود دارد. البته حل این موانع، نویدبخش استفاده از رویکرد ژن درمانی در درمان‌های آینده در افراد ناشنا می‌باشد [۱۲۷]. در مجموع، بهنظر می‌رسد که شناسایی نوع جهش و ژن عامل نقص شناوی در مبتلایان، در انتخاب روش درمانی مناسب بسیار تأثیرگذار باشد.

### نتیجه‌گیری

ازدواج‌های خویشاوندی یا درون‌قومیتی، عدمه ترین دلیل بروز ناشنوایی توارثی در کشورهای در حال توسعه، از جمله ایران می‌باشد. بنابراین، ارتقای سطح آگاهی جامعه، غربالگری شناوی نوزادان، دسترسی آسان به خدمات مشاوره ژنتیک و انجام آزمایشات ژنتیک بهویژه استفاده از تکنیک‌های ژنتیکی تشخیصی با توان بالا

- [18] Kahrizi K, Bazazzadegan N, Jamali L, Nikzat N, Kashef A, Najmabadi H. A novel mutation of the USH2C (GPR98) gene in an Iranian family with Usher syndrome type II. *J Genet* 2014; 13; 93(3): 837–41.
- [19] Noavar S, Behroozi S, Tatarcheh T, Parvini F, Foroutan M, Fahimi H. A novel homozygous frame-shift mutation in the SLC29A3 gene: a new case report and review of literature. *BMC Med Genet* 2019; 20(1): 147.
- [20] Koohiyan M, Noori-Daloii MR, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi M, Abtahi H, Tabatabaiefar MA. A Novel Pathogenic Variant in the CABP2 Gene Causes Severe Nonsyndromic Hearing Loss in a Consanguineous Iranian Family. *Audiol Neurotol* 2019; 24(5): 258–63.
- [21] Yan D, Tekin D, Bademci G, Foster J, Cengiz FB, Kannan-Sundhari A, et al. Spectrum of DNA variants for non-syndromic deafness in a large cohort from multiple continents. *Hum Genet* 2016; 135(8): 953–61.
- [22] Fahimi H, Behroozi S, Noavar S, Parvini F. A novel recessive PDZD7 bi-allelic mutation in an Iranian family with non-syndromic hearing loss. *BMC Med Genomics* 2021; 14(1): 37.
- [23] Ma Y, Wise AK, Shepherd RK, Richardson RT. New molecular therapies for the treatment of hearing loss. *Pharmacol Ther* 2019; 200: 190–209.
- [24] Kuhn S, Johnson SL, Furness DN, Chen J, Ingham N, Hilton JM, et al. miR-96 regulates the progression of differentiation in mammalian cochlear inner and outer hair cells. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108(6): 2355–60.
- [25] Li M, Mei L, He C, Chen H, Cai X, Liu Y, et al. Extrusion pump ABCC1 was first linked with nonsyndromic hearing loss in humans by stepwise genetic analysis. *Genet Med* 2019; 21(12): 2744–54.
- [26] Wessdorp M, Murillo-Cuesta S, Peters T, Celaya AM, Oonk A, Schraders M, et al. MPZL2, Encoding the Epithelial Junctional Protein Myelin Protein Zero-like 2, Is Essential for Hearing in Man and Mouse. *Am J Hum Genet* 2018; 103(1): 74–88.
- [27] Zhu M, Yang T, Wei S, DeWan AT, Morell RJ, Elfenbein JL, et al. Mutations in the  $\gamma$ -Actin Gene (ACTG1) Are Associated with Dominant Progressive Deafness (DFNA20/26). *Am J Hum Genet*. 2003;73(5):1082–91.
- [28] Koohiyan M, Hoseini M, Azadegan-Dehkordi F. An update on autosomal recessive hearing loss and loci involved in it. *Indian J Otol* 2022; 28(1): 6.
- [29] Barbarino JM, McGregor TL, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary. *Pharmacogenet Genomics* 2016; 26(12): 558–67.
- [30] Zong L, Guan J, Ealy M, Zhang Q, Wang D, Wang H, et al. Mutations in apoptosis-inducing factor cause X-linked recessive auditory neuropathy spectrum disorder. *J Med Genet* 2015; 52(8): 523–31.
- [31] Chen D, Zhu W, Chai Y, Chen Y, Sun L, Yang T, et al. Mutation in PCDH15 may modify the phenotypic expression of the 7511T>C mutation in MT-TS1 in a Chinese Han family with maternally inherited nonsyndromic hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79(10): 1654–7.
- [32] Smits JJ, Oostrik J, Beynon AJ, Kant SG, de Koning Gans PAM, Rotteveel LJC, et al. De novo and inherited loss-of-function variants of ATP2B2 are associated with rapidly progressive hearing impairment. *Hum Genet* 2019; 138(1): 61–72.
- [33] Kim SJ, Lee S, Park HJ, Kang TH, Sagong B, Baek JI, et al. Genetic association of MYH genes with hereditary hearing loss in Korea. *Gene* 2016; 591(1): 177–82.
- [34] Cirilo JA, Gunther LK, Yengo CM. Functional Role of Class III Myosins in Hair Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 25:9:1–13.
- [35] Modamio-Høybjør S, Mencía Á, Goodyear R, del Castillo I, Richardson G, Moreno F, et al. A Mutation in CCDC50, a Gene Encoding an Effector of Epidermal Growth Factor-Mediated Cell Signaling, Causes Progressive Hearing Loss. *Am J Hum Genet* 2007; 80(6): 1076–89.
- [36] Nyegaard M, Rendtorff ND, Nielsen MS, Corydon TJ, Demontis D, Starnawska A, et al. A Novel Locus Harboring a Functional CD164 Nonsense Mutation Identified in a Large Danish Family with Nonsyndromic Hearing Impairment. Lesperance M, editor. *PLOS Genet* 2015;; 11(7): e1005386.
- [37] Mohseni M, Akbari M, Booth KT, Babanejad M, Azaiez H, Ardalani F, et al. When transcripts matter: delineating between non-syndromic hearing loss DFNB32 and hearing impairment infertile male syndrome (HIIMS). *J Hum Genet* 2020; 65(7): 609–17.
- [38] Nakanishi H, Kawashima Y, Kurima K, Muskett JA, Kim HJ, Brewer CC, et al. Gradual Symmetric Progression of DFNA34 Hearing Loss Caused by an NLRP3 Mutation and Cochlear Autoinflammation. *Otol Neurotol* 2018; 39(3): e181–5.
- [39] Zhang D, Wu J, Yuan Y, Li X, Gao X, Han M, et al. A novel missense variant in CEACAM16 gene causes autosomal dominant nonsyndromic hearing loss. *Ann Hum Genet* 2022; 86(4): 207–17.
- [40] Wang H, Lin C, Yao J, Shi H, Zhang C, Wei Q, et al. Deletion of OSBPL2 in auditory cells increases cholesterol biosynthesis and drives reactive oxygen species production by inhibiting AMPK activity. *Cell Death Dis* 2019; 10(9): 627.
- [41] Sineni CJ, Yildirim-Baylan M, Guo S, Camarena V, Wang G, Tokgoz-Yilmaz S, et al. A truncating CLDN9 variant is associated with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Hum Genet* 2019; 138(10): 1071–5.
- [42] JanssensdeVarebeke SPF, Van Camp G, Peeters N, Elinck E, Widdershoven J, Cox T, et al. Bi-allelic inactivating variants in the COCH gene cause autosomal recessive prelingual hearing impairment. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(4): 587–91.

- [43] Chen X, Abad C, Chen Z, Young JI, Gurumurthy CB, Walz K, et al. Generation and characterization of a P2rx2 V60L mouse model for DFNA41. *Hum Mol Genet*. 2021; 30(11): 985–95.
- [44] Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, van den Ende J, Fukuoka H, Wagatsuma M, et al. A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. *Am J Hum Genet* 2006; 79(3):449-57.
- [45] Wang L, Feng Y, Yan D, Qin L, Grati M, Mittal R, et al. A dominant variant in the PDE1C gene is associated with nonsyndromic hearing loss. *Hum Genet* 2018; 137(6–7): 437–46.
- [46] Rad A, Schade-Mann T, Gamerdinger P, Yanus GA, Schulte B, Müller M, et al. Aberrant COL11A1 splicing causes prelingual autosomal dominant nonsyndromic hearing loss in the DFNA37 locus. *Hum Mutat* 2021; 42(1): 25–30.
- [47] Oshima A. CRYM mutations cause deafness through thyroid hormone binding properties in the fibrocytes of the cochlea. *J Med Genet* 2006; 43(6): e25–e25.
- [48] Taylor R, Bullen A, Johnson SL, Grimm-Günter E-M, Rivero F, Marcotti W, et al. Absence of plastin 1 causes abnormal maintenance of hair cell stereocilia and a moderate form of hearing loss in mice. *Hum Mol Genet* 2015; 24(1): 37–49.
- [49] Cheng J, Zhu Y, He S, Lu Y, Chen J, Han B, et al. Functional Mutation of SMAC/DIABLO, Encoding a Mitochondrial Proapoptotic Protein, Causes Human Progressive Hearing Loss DFNA64. *Am J Hum Genet* 2011; 89(1): 56–66.
- [50] Neuhaus C, Lang-Roth R, Zimmermann U, Heller R, Eisenberger T, Weikert M, et al. Extension of the clinical and molecular phenotype of DIAPH1-associated autosomal dominant hearing loss (DFNA1). *Clin Genet* 2017; 91(6): 892–901.
- [51] Zhang C, Wang M, Xiao Y, Zhang F, Zhou Y, Li J, et al. Erratum to “A Novel Nonsense Mutation of POU4F3 Gene Causes Autosomal Dominant Hearing Loss.” *Neural Plast* 2017; 2017: 1–1.
- [52] Surel C, Guillet M, Lenoir M, Bourien J, Sendin G, Joly W, Delprat B, Lesperance MM, Puel JL, Nouvian R. Remodeling of the inner hair cell microtubule meshwork in a mouse model of auditory neuropathy AUNA1. *Environ* 2016; 3(6).
- [53] Chen DY, Liu XF, Lin XJ, Zhang D, Chai YC, Yu DH, et al. A dominant variant in DMXL2 is linked to nonsyndromic hearing loss. *Genet Med* 2017; 19(5): 553–8.
- [54] Nakano Y, Kelly MC, Rehman AU, Boger ET, Morell RJ, Kelley MW, et al. Defects in the Alternative Splicing-Dependent Regulation of REST Cause Deafness. *Cell* 2018; 174(3): 536–548.e21.
- [55] Liu F, Hu J, Xia W, Hao L, Ma J, Ma D, et al. Exome Sequencing Identifies a Mutation in EYA4 as a Novel Cause of Autosomal Dominant Non-Syndromic Hearing Loss. *PLoS One* 2015; 10(5): e0126602.
- [56] Zheng W, Huang L, Wei Z-B, Silvius D, Tang B, Xu P-X. The role of Six1 in mammalian auditory system development. *Development* 2003; 130(17): 3989–4000.
- [57] Diaz-Horta O, Abad C, Cengiz FB, Bademci G, Blackwelder P, Walz K, et al. Ripor2 is involved in auditory hair cell stereociliary bundle structure and orientation. *J Mol Med* 2018; 96(11): 1227–38.
- [58] Ruel J, Emery S, Nouvian R, Bersot T, Amilhon B, Van Rybroek JM, et al. Impairment of SLC17A8 Encoding Vesicular Glutamate Transporter-3, VGLUT3, Underlies Nonsyndromic Deafness DFNA25 and Inner Hair Cell Dysfunction in Null Mice. *Am J Hum Genet* 2008; 83(2): 278–92.
- [59] Bademci G, Abad C, Incesulu A, Elian F, Reyahi A, Diaz-Horta O, et al. FOXF2 is required for cochlear development in humans and mice. *Hum Mol Genet* 2019; 28(8):1286–97.
- [60] Yousaf R, Ahmed ZM, Giese APJ, Morell RJ, Lagziel A, Dabdoub A, et al. Modifier variant of METTL13 suppresses human GAB1-associated profound deafness. *J Clin Invest* 2018; 128(4): 1509–22.
- [61] Lopez-Bigas N. Connexin 31 (GJB3) is expressed in the peripheral and auditory nerves and causes neuropathy and hearing impairment. *Hum Mol Genet* 2001; 10(9): 947–52.
- [62] Chen J, Ingham N, Kelly J, Jadeja S, Goulding D, Pass J, et al. Spinster Homolog 2 (Spns2) Deficiency Causes Early Onset Progressive Hearing Loss. Avraham KB, editor. *PLoS Genet* 2014; 10(10): e1004688.
- [63] Li C, Bademci G, Subasioglu A, Diaz-Horta O, Zhu Y, Liu J, et al. Dysfunction of GRAP, encoding the GRB2-related adaptor protein, is linked to sensorineural hearing loss. *Proc Natl Acad Sci* 2019; 116(4): 1347–52.
- [64] Han Y, Mu Y, Li X, Xu P, Tong J, Liu Z, et al. Grhl2 deficiency impairs otic development and hearing ability in a zebrafish model of the progressive dominant hearing loss DFNA28. *Hum Mol Genet* 2011; 20(16): 3213–26.
- [65] Avenarius MR, Jung J, Askew C, Jones SM, Hunker KL, Azaiez H, et al. Grxcr2 is required for stereocilia morphogenesis in the cochlea. *PLoS One* 2018; 13(8): e0201713.
- [66] Walsh T, Pierce SB, Lenz DR, Brownstein Z, Dagan-Rosenfeld O, Shahin H, et al. Genomic Duplication and Overexpression of TJP2/ZO-2 Leads to Altered Expression of Apoptosis Genes in Progressive Nonsyndromic Hearing Loss DFNA51. *Am J Hum Genet* 2010; 87(1): 101–9.
- [67] de Beeck KO, Van Camp G, Thys S, Cools N, Callebaut I, Vrijens K, et al. The DFNA5 gene, responsible for hearing loss and involved in cancer, encodes a novel apoptosis-inducing protein. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(9):965–73.
- [68] Azaiez H, Decker AR, Booth KT, Simpson AC, Shearer AE, Huygen PLM, et al. HOMER2, a Stereociliary Scaffolding Protein, Is Essential for Normal Hearing in Humans and Mice. Avraham KB,

- editor. *PLOS Genet* 2015; 11(3): e1005137.
- [69] Gao X, Yuan Y-Y, Lin Q-F, Xu J-C, Wang W-Q, Qiao Y-H, et al. Mutation of IFNLR1, an interferon lambda receptor 1, is associated with autosomal-dominant non-syndromic hearing loss. *J Med Genet* 2018; 55(5): 298–306.
- [70] Li J, Akil O, Rouse SL, McLaughlin CW, Matthews IR, Lustig LR, et al. Deletion of Tmtc4 activates the unfolded protein response and causes postnatal hearing loss. *J Clin Invest* 2018; 128(11): 5150–62.
- [71] Wang Y, Zhou JB, Zeng QY, Wu S, Xue MQ, Fang P, et al. Hearing impairment-associated KARS mutations lead to defects in aminoacylation of both cytoplasmic and mitochondrial tRNALys. *Sci China Life Sci* 2020; 63(8): 1227–39.
- [72] Xia W, Hu J, Ma J, Huang J, Jing T, Deng L, et al. Mutations in TOP 2B cause autosomal-dominant hereditary hearing loss via inhibition of the PI 3K-Akt signalling pathway. *FEBS Lett* 2019; 593(15): 2008–18.
- [73] Rim JH, Choi JY, Jung J, Gee HY. Activation of KCNQ4 as a Therapeutic Strategy to Treat Hearing Loss. *Int J Mol Sci* 2021; 22(5): 2510.
- [74] De Sousa PC, Gamboa I, Duarte D, Trigueiros-Cunha N. TNC Gene Mutation: A Rare Cause for Early-Onset Sensorineural Hearing Loss. *Online J Otolaryngology* 2018; 8(2).
- [75] Zazo Seco C, Serrão de Castro L, van Nierop JW, Morín M, Jhangiani S, Verver EJJ, et al. Allelic Mutations of KITLG, Encoding KIT Ligand, Cause Asymmetric and Unilateral Hearing Loss and Waardenburg Syndrome Type 2. *Am J Hum Genet* 2015; 97(5): 647–60.
- [76] Wesdorp M, de Koning Gans PAM, Schraders M, Oostrik J, Huynen MA, Venselaar H, et al. Heterozygous missense variants of LMX1A lead to nonsyndromic hearing impairment and vestibular dysfunction. *Hum Genet* 2018; 137(5): 389–400.
- [77] Xia W, Hu J, Ma J, Huang J, Wang X, Jiang N, et al. Novel TRRAP mutation causes autosomal dominant non-syndromic hearing loss. *Clin Genet* 2019; 96(4): 300–8.
- [78] Delmaghani S, Aghaie A, Michalski N, Bonnet C, Weil D, Petit C. Defect in the gene encoding the EAR/EPTP domain-containing protein TSPEAR causes DFNB98 profound deafness. *Hum Mol Genet* 2012; 21(17): 3835–44.
- [79] Xia W, Hu J, Liu F, Ma J, Sun S, Zhang J, et al. New role of LRP5, associated with nonsyndromic autosomal-recessive hereditary hearing loss. *Hum Mutat* 2017; 38(10): 1421–31.
- [80] Weil D. Usher syndrome type I G (USH1G) is caused by mutations in the gene encoding SANS, a protein that associates with the USH1C protein, harmonin. *Hum Mol Genet* 2003; 12(5): 463–71.
- [81] Mašindová I, Šoltýsová A, Varga L, Mátyás P, Ficek A, Hučková M, et al. MARVELD2 (DFNB49) Mutations in the Hearing Impaired Central European Roma Population - Prevalence, Clinical Impact and the Common Origin. Sharon D, editor. *PLoS One* 2015; 10(4): e0124232.
- [82] Kari E, Schrauwen I, Llaci L, Fisher LM, Go JL, Naymik M, et al. Compound heterozygous mutations in MASP1 in a deaf child with absent cochlear nerves. *Neurol Genet* 2017; 3(3): e153.
- [83] Buniello A, Ingham NJ, Lewis MA, Huma AC, Martinez-Vega R, Varela-Nieto I, et al. Wbp2 is required for normal glutamatergic synapses in the cochlea and is crucial for hearing. *EMBO Mol Med* 2016; 8(3): 191–207.
- [84] Gao J, Wang Q, Dong C, Chen S, Qi Y, Liu Y. Whole Exome Sequencing Identified MCM2 as a Novel Causative Gene for Autosomal Dominant Nonsyndromic Deafness in a Chinese Family. Bandapalli OR, editor. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133522.
- [85] Cryns K, Thys S, Van Laer L, Oka Y, Pfister M, Van Nassauw L, et al. The WFS1 gene, responsible for low frequency sensorineural hearing loss and Wolfram syndrome, is expressed in a variety of inner ear cells. *Histochem. Cell Biol* 2003; 119(3): 247–56.
- [86] Vona B, Mazaheri N, Lin SJ, Dunbar LA, Maroofian R, Azaiez H, et al. A biallelic variant in CLRN2 causes non-syndromic hearing loss in humans. *Hum Genet* 2021; 140(6): 915–31.
- [87] Babanejad M, Beheshtian M, Jamshidi F, Mohseni M, Booth KT, Kahrizi K, et al. Genetic etiology of hearing loss in Iran. *Hum Genet* 2022; 141(3–4):623–31.
- [88] Ghasemnejad T, Shekari Khaniani M, Zarei F, Farbodnia M, Mansoori Derakhshan S. An update of common autosomal recessive non-syndromic hearing loss genes in Iranian population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 97: 113–26.
- [89] Stefl S, Nishi H, Petukh M, Panchenko AR, Alexov E. Molecular Mechanisms of Disease-Causing Missense Mutations. *J Mol Biol* 2013; 425(21): 3919–36.
- [90] Abbaspour Rodbaneh E, Panahi M, Rahimi B, Mokabber H, Farajollahi R, Davarnia B. GJB2 mutations in Iranian Azeri population with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss (ARNSHL): First report of c.238 C>A mutation in Iran. *J Clin Lab Anal* 2021; 35(11): 1–9.
- [91] Koohiyan M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi M, Abtahi H, Reiisi S, Pourreza MR, et al. GJB2 mutations causing autosomal recessive non-syndromic hearing loss (ARNSHL) in two Iranian populations: Report of two novel variants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 107: 121–6.
- [92] koohiyan M, Ahmadi A, Koohian F, Aghaei S, Amiri B, Hashemzadeh-Chaleshtori M. An update of spectrum and frequency of GJB2 mutations causing hearing loss in the south of Iran: A literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 119: 136–40.
- [93] Azadegan-Dehkordi F, Ahmadi R, Bahrami T, Yazdanpanahi N, Farrokhi E, Tabatabaiefar MA, et al. A novel variant of SLC26A4 and first report of

- the c.716T>A variant in Iranian pedigrees with non-syndromic sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol* 2018; 39(6): 719–25.
- [94] Sloan-Heggen CM, Babanejad M, Beheshtian M, Simpson AC, Booth KT, Ardalani F, et al. Characterising the spectrum of autosomal recessive hereditary hearing loss in Iran. *J Med Genet* 2015; 52(12): 823–9.
- [95] Bazazzadegan N, Vazehan R, Fadaee M, Fattahi Z, Abolhassani A, Parsimehr E, et al. Brief Report of Variants Detected in Hereditary Hearing Loss Cases in Iran over a 3-Year Period. *Iran J Public Health* 2020; 48(10): 1910–5.
- [96] Mehregan H, Mohseni M, Jalalvand K, Arzhangi S, Nikzat N, Banihashemi S, et al. Novel mutations in MYTH4-FERM domains of myosin 15 are associated with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 117: 115–26.
- [97] Sarmadi A, Nasrmiya S, Narrei S, Nouri Z, Abtahi H, Tabatabaiefar MA. Whole exome sequencing identifies novel compound heterozygous pathogenic variants in the MYO15A gene leading to autosomal recessive non-syndromic hearing loss. *Mol Biol Rep* 2020; 47(7): 5355–64.
- [98] Khatami S, Askari M, Bahreini F, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Hematian S, Asgharzade S. Novel MYO15A variants are associated with hearing loss in the two Iranian pedigrees. *BMC Med Genet* 2020; 21(1): 226.
- [99] Shearer AE, Hildebrand MS, Webster JA, Kahrizi K, Meyer NC, Jalalvand K, et al. Mutations in the first MyTH4 domain of MYO15A are a common cause of DFNB3 hearing loss. *Laryngoscope* 2009; 119(4): 727–33.
- [100] Akbariazar E, Vahabi A, Abdi Rad I. Report of a Novel Splicing Mutation in the MYO15A Gene in a Patient With Sensorineural Hearing Loss and Spectrum of the MYO15A Mutations. *Clin Med Insights Case Reports* 2019; 12: 117954761987190.
- [101] Kannan-Sundhari A, Yan D, Saeidi K, Sahebalzamani A, Blanton SH, Liu XZ. Screening Consanguineous Families for Hearing Loss Using the MiamiOtoGenes Panel. *Genet Test Mol Biomarkers* 2020; 24(10): 674–80.
- [102] Bitarafan F, Seyeden SY, Mahmoudi M, Garshasbi M. Identification of novel variants in Iranian consanguineous pedigrees with nonsyndromic hearing loss by next-generation sequencing. *J Clin Lab Anal* 2020; 34(12): 1–12.
- [103] Hildebrand M, Thorne N, Bromhead C, Kahrizi K, Webster J, Fattahi Z, et al. Variable hearing impairment in a DFNB2 family with a novel MYO7A missense mutation. *Clin Genet* 2010; 77(6): 563–71.
- [104] Razmara E, Bitarafan F, Esmaeilzadeh-Gharehdaghi E, Almadani N, Garshasbi M. The first case of NSHL by direct impression on EYA1 gene and identification of one novel mutation in MYO7A in the Iranian families. *Iran J Basic Med Sci* 2018; 21(3): 333.
- [105] Shang H, Yan D, Tayebi N, Saeidi K, Sahebalzamani A, Feng Y, et al. Targeted Next-Generation Sequencing of a Deafness Gene Panel (MiamiOtoGenes) Analysis in Families Unsuitable for Linkage Analysis. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 1–7.
- [106] Mohseni M, Babanejad M, Booth KT, Jamali P, Jalalvand K, Davarnia B, et al. Exome sequencing utility in defining the genetic landscape of hearing loss and novel-gene discovery in Iran. *Clin Genet* 2021; 100(1): 59–78.
- [107] Kooshavar D, Razipour M, Movasat M, Keramatipour M. Targeted next generation sequencing identified a novel mutation in MYO7A causing Usher syndrome type 1 in an Iranian consanguineous pedigree. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 104(October 2017): 10–3.
- [108] Asgharzade S, Reiisi S, Tabatabaiefar MA, Chaleshtori MH. Screening of Myo7A mutations in Iranian patients with autosomal recessive hearing loss from west of Iran. *Iran J Public Health* 2017; 46(1): 76.
- [109] Alimardani M, Hosseini SM, Khaniani MS, Haghi MR, Eslahi A, Farjami M, et al. Targeted Mutation Analysis of the SLC26A4, MYO6, PJVK and CDH23 Genes in Iranian Patients with AR Nonsyndromic Hearing Loss. *Fetal Pediatr Pathol* 2019; 38(2): 93–102.
- [110] Koohiyan M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi M, Abtahi H, Noori-Daloii MR, Tabatabaiefar MA. A Novel Cadherin 23 Variant for Hereditary Hearing Loss Reveals Additional Support for a DFNB12 Nonsyndromic Phenotype of CDH23. *Audiol Neurotol* 2020; 25(5): 258–62.
- [111] Torkamandi S, Bayat S, Mirfakhraie R, Rezaei S, Askari M, Piltan S, et al. Targeted sequencing of CDH23 and GJB2 genes in an Iranian pedigree with Usher syndrome and non-syndromic hearing loss. *Gene Reports* 2021; 23: 101149.
- [112] Zardadi S, Razmara E, Asgaritarghi G, Jafarinia E, Bitarafan F, Rayat S, et al. Novel homozygous variants in the TMC1 and CDH23 genes cause autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(12): 1–16.
- [113] Sadeghian L, Tabatabaiefar MA, Fattahi N, Pourreza MR, Tahmasebi P, Alavi Z, et al. Next-generation sequencing reveals a novel pathological mutation in the TMC1 gene causing autosomal recessive non-syndromic hearing loss in an Iranian kindred. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 124: 99–105.
- [114] Davoudi-Dehaghani E, Fallah MS, Tavakkoly-Bazzaz J, Bagherian H, Zeinali S. Allelic heterogeneity among Iranian DFNB7/11 families: report of a new Iranian deaf family with TMC1 mutation identified by next-generation sequencing. *Acta Otolaryngol* 2015; 135(2): 125–9.
- [115] Mohammadi-Asl J, Saki N, Karimi M,

- Ghanbari Mardasi F. Identification of a Novel Frameshift Mutation in the TECTA Gene in an Iranian Family With Autosomal Nonsyndromic Hearing Loss. *Acta Med Iran* 2021; 59(3): 177-181.
- [116] Fardaei M, Sarrafzadeh S, Ghafouri-Fard S, Miryounesi M. Autosomal Recessive Nonsyndromic Hearing Loss: A Case Report with a Mutation in TRIOPB Gene. *Int J Mol Cell Med* 2015; 4(4): 245-7.
- [117] Rajabi S, Dastmalchi R, Dehghan MH, Eftekharian A, Aghazadeh E, Ghaderian SM. TJP2 Gene Mutation c. G1012A May Responsible for Congenital Hearing Loss with Incomplete Penetrance in An Iranian Pedigree. *J Genet Resour* 2019; 5(2): 143-8.
- [118] Talebi F, Mardasi FG, Asl JM, Tizno S, Zadeh MN. Identification of Novel PTPRQ and MYO1A Mutations in An Iranian Pedigree with Autosomal Recessive Hearing Loss. *Cell J* 2018; 20(1): 127-31.
- [119] Malamiri RA, Asl JM, Ghanbari F. Identification of a novel stop loss mutation in p2rx2 gene in an iranian family with autosomal nonsyndromic hearing loss. *Iran Biomed J* 2021; 25(5): 368-73.
- [120] Hosseini Bereshneh A, Rezaei Z, Jafarinia E, Rajabi F, Ashrafi MR, Tavasoli AR, et al. Crystallographic modeling of the PNPT1:c.1453A>G variant as a cause of mitochondrial dysfunction and autosomal recessive deafness; expanding the neuroimaging and clinical features. *Mitochondrion* 2021; 59: 1-7.
- [121] Booth KT, Kahrizi K, Najmabadi H, Azaiez H, Smith RJH. Old gene, new phenotype: splice-altering variants in CEACAM16 cause recessive non-syndromic hearing impairment. *J Med Genet* 2018; 55(8): 555-60.
- [122] Doll J, Kolb S, Schnapp L, Rad A, Rüschendorf F, Khan I, et al. Novel Loss-of-Function Variants in CDC14A are Associated with Recessive Sensorineural Hearing Loss in Iranian and Pakistani Patients. *Int J Mol Sci* 2020; 21(1): 311.
- [123] Booth KT, Azaiez H, Kahrizi K, Wang D, Zhang Y, Frees K, et al. Exonic mutations and exon skipping: Lessons learned from DFNA5. *Hum Mutat* 2018; 39(3): 433-40.
- [124] Vona B, Rad A, Reisinger E. The Many Faces of DFNB9: Relating OTOF Variants to Hearing Impairment. *Genes (Basel)*. 2020; 11(12): 1411.
- [125] Talebi F, Mardasi FG, Asl JM, Sayahi M. Next-generation sequencing identifies three novel missense variants in ILDR1 and MYO6 genes in an Iranian family with hearing loss with review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 103: 103-8.
- [126] Thorpe RK, Smith RJH. Future directions for screening and treatment in congenital hearing loss. *Precis Clin Med* 2020; 3(3): 175-86.
- [127] Leake PA, Akil O, Lang H. Neurotrophin gene therapy to promote survival of spiral ganglion neurons after deafness. *Hear Res* 2020; 394: 107955.