

# تدخلات جديدة في القصور السمعي مراجعة كينيكية

ترجمة

محمد السعيد أبو حلاوة

قسم علم النفس (تخصص الصحة النفسية وعلم نفس الأطفال غير العاديين)  
كلية التربية بدمنهور، جامعة الإسكندرية.

## **New interventions in hearing impairment Clinical Review**

Karen P Steel

British Medical Journal  
March 4, 2000

## فهرست العناصر

- مقدمة.
- دور الجينات أو التكوين الجيني في الصمم.
- اكتشاف وتحديد الجينات المتضمنة في الصمم.
- ما الدلالات الكلينيكية للعلاقة بين الجينات والصمم.
- ما الذي نعلمه عن الوظيفة السمعية استنادًا لتأثيرات الجينات على الحالة السمعية للإنسان؟
- كيف يمكن أن تفضي المعلومات الخاصة بتأثير الجينات على الحالة السمعية للإنسان إلى علاجات طبية جديدة لمشكلات السمع أو الفقد السمعي؟
- خاتمة.

## مقدمة:

تعد الإعاقة السمعية أكثر صيغ القصور الحسي انتشاراً بين أفراد المجتمع البشري. إذ يصاب طفلاً من بين كل ثماني مئة طفلاً بقصور سمعي شديد، كما يعاني أكثر من 60% من الأشخاص فوق سن السبعين من فقدٍ سمعي دال يحول دون استفادتهم حتى من المعينات السمعية الحديثة (Davis, 1995). وربما تكون لغة الإشارة مفيدة لنسبة صغيرة من ذوي القصور السمعي ممن أصيبوا بالصمم العميق في مرحلة الطفولة المبكرة وقبل اكتساب الكلام واللغة. لكنها قد لا تكون مفيدة بالنسبة لغالبية المعوقين سمعياً. وربما تكون العزلة الاجتماعية مقترنة بالضرر الاقتصادي والتعليمي أهم التداعيات العامة الناتجة عن القصور السمعي. وتحسن زراعة القوقعة السمع لدي كثيراً من الأطفال والراشدين ذوي الصمم العميق. كما يمكن أن تخفف الجراحة مشكلات الأذن الوسطي مثل تصلب العظمية السمعية الثلاث (حالة مرضية تؤثر على القدرة السمعية لدي نسبة صغيرة من المعوقين سمعياً) ومع ذلك لا يوجد علاجاً طبياً (في مقابل العلاج الجراحي) متاحاً لذوي القصور السمعي الحسي العصبي.

وأعرض في هذا المقال للتطورات العلمية الحديثة في مجال تفهم بيولوجيا الصمم كما أوضح بعض البدائل العلاجية التي ربما تكون متاحة في المستقبل القريب. وينظم هذا التناول العناصر التالية.

## دور الجينات أو التكوين الجيني في الصمم:

يعطينا تنامي الوعي والتفهم لدور الجينات والتكوين الجيني في إحداث الصمم أو القصور السمعي أملاً لإمكانية تطوير أو تقديم العلاجات الطبية في هذا المجال مما قد يفضي إلي تقليل معدل انتشار أو حدوث الصمم أو القصور السمعي، خاصة إذ عرفنا أن من 50% إلي 60% من حالات الصمم أو الفقد السمعي تعزي إلي أسباب جينية أو وراثية. ويعتقد بصورة عامة أن حوالي 50% من حالات الصمم لدي الأطفال تعزي إلي تغير أو تبدل جيني في واحد أو أكثر من الجينات المحمولة علي الكروموزومات بينما ترجع النسبة الباقية إلي أسباباً بيئية متنوعة.

ومع ذلك يبدو أن الاحتمال الأرجح لحدوث القصور السمعي أو الفقد السمعي يرجع في الغالب إلي التفاعل بين التكوين الجيني والبيئة أو الظروف البيئية. وحتى في حالة تحديد عامل بيئي واضح لا بد أن يكون لدي الأفراد استعداداً تكوينياً يهيئهم لأن يكونوا أكثر احتمالاً للتأثر السلبي بهذا المتغير أو العامل البيئي مثل القصور السمعي الناتج عن الضوضاء أو تعاطي عقاقير معينة أو الإصابة بعدي بكتيرية أو فيروسية معينة. فمعلوم أن الجين المسمى (A1555G in the mitochondrial 12S rRNA gene) يجعل حامله عرضة للصمم الناتج عن تعاطي المضادات الحيوية من عائلة أمينوجلوكوسايد aminoglycoside antibiotics (Estivill,etal,1998).

ونعرف الآن عدداً هائلاً من الجينات التي يمكن حال تبدلها أن تفضي إلي فقداً سمعياً تقدمياً يبدأ في سنوات مرحلة الرشد إلي أن يصل بصاحبه إلي الصمم. وإنها خطوة صغيرة أن نتخيل أن نفس الجينات ربما لدي أناس آخرون تحمل تبدلاً أو تغيرات ذات تأثيرات بسيطة تؤدي إلي فقداً سمعياً تدريجياً غالباً ما يظهر بصورة دالة لدي كبار السن ومع ذلك قد لا يدرك ذلك علي أساس اعتباره خللاً جينياً (Steel,1998).

## اكتشاف وتحديد الجينات المتضمنة في الصمم:

حدث خلال السنوات القليلة الأخيرة تقدماً مذهلاً في معلوماتنا عن الجينات المرتبطة أو المتضمنة في الصمم أو القصور السمعي. إذ أمكن ربط أكثر من خمسين موضع كروموسومي بنمط الصمم الأكثر شيوعاً أي ما يعرف بالصمم غير المحمول علي متلازمات مرضية بمعنى الصمم غير المرتبط بمعالم أو ملامح بدنية أو مرضية واضحة. وخلال السنتين الأخيرتين فقط اكتشف وحدد علي وجه الدقة ما لا يقل عن أربعة عشرة جيناً من هذه الجينات (بمعني وجودها علي شريط الشفرة الوراثية DNA لدي أشخاصاً صماً) (Van Camp&,Smith,1999).

وتتوزع جزئيات هذه الجينات فيما بين مكونات قناة النواة الخاصة بها و مكونات مصفوفة المسام الخلوية بحيث تتطابق مع الرسوم التوضيحية المعمول بها في مراجع الهندسة الوراثية الجينية (Steel,1995). ومن غير المستغرب أن نجد هذه الجزئيات متضمنة في الصمم بسبب أن الأذن عضو بدني شديد التعقيد من حيث تكوينه البنائي مما يتيح فرصاً للعديد من المتغيرات أو العوامل الداخلية والخارجية للتأثير علي نموه أو وظيفته (Steel &Bussoli ,1999) .

ويوجد في الواقع أكثر من 100 جين وراثي مرتبط بالصمم غير المرتبط أو غير المصاحب لمتلازمات بدنية مرضية معينة. وقد أمكن اكتشاف وتحديد كثيراً من الجينات الأخرى المرتبطة بالصمم المقترن أو المصاحب لمتلازمات بدنية مرضية (الصمم كجزء من مجموعة معروفة من الخلل أو الشذوذ) معينة إذ يوجد في الواقع أكثر من 400 متلازمة مرضية بدنية تتضمن القصور السمعي كأحد الملامح الأساسية لها (OMIM,1999).

كما أمكن تحديد الجينات المسؤولة عن إحداث الفقد السمعي في كثير من هذه الحالات المصابة بهذه المتلازمات المرضية. إضافة إلي ذلك اكتشف جينات أخرى ربما تفضي إلي الصمم من خلال الدراسات التي تكونت عينتها من الحيوانات خاصة الفئران. وهذه الجينات مرشحة إلي أن تكون سبباً للصمم الوراثي أو التكويني لدي الإنسان وبغض النظر عن إمكانية أو عدم إمكانية تضمن هذه الجينات في الصمم لدي الإنسان فإنها تخبرنا بالمزيد عن الوظيفة السمعية العادية.

## ما الدلالات الكلينية للعلاقة بين الجينات والصمم؟

أثبتت الدراسات وجود كثيراً من الجينات التي قد تفضي إلي الصمم أو القصور السمعي ولهذا التنوع في الجينات دلالات كنيكية كثيرة منها:-

(1-4) للصمم بوصفه قصوراً حسيماً ملامح وخصائص شديدة التنوع بمعنى أن الصمم حالة غير متجانسة كما أن كثيراً من الجينات المختلفة قد ينتج عنها نفس الصورة الكلينية للصمم أو الفقد السمعي. علي سبيل المثال يمكن أن تنتج متلازمة أشر Usher Syndrome (صمم يصاب به الشخص في مرحلة الطفولة ويصاحبه خلل تقدمي أو تدريجي في التلوين الصبغي لشبكية العين مما يؤدي إلي التناقص التدريجي للقدرة البصرية) عن عشرة جينات مختلفة ومن الصعب بطبيعة الحال تحديد أي من هذه الجينات العشر هو السبب المباشر لهذه المتلازمة. كما يوجد عشرات الجينات يمكن أن تكمن وراء حالات الصمم العادي أي الصمم غير المصاحب أو غير المقترن بمتلازمات بدنية مرضية معروفة.

ومن هنا يمكن تفهم الصعوبات الشديدة المرتبطة بالإرشاد الجيني الوراثي وبالتالي فإن قضية الوقاية من الصمم الجيني الوراثي أمراً تكتنفه مصاعب شديدة التعقيد قد يؤمل التغلب عليها مع التقدم

المذهل المتوقع في بحوث الهندسة الوراثية ومشروع الجينوم البشري أو الخريطة الجينية البشرية (Van Camp, & Simth, 1999).

(2-4) يمكن أن توجد بعض الجينات في أنماط الصمم المختلفة مثل كل من الصمم الناتج عن جينات سائدة وجينات متنحية، الصمم العادي أو الصمم المقترن أو المصاحب لمتلازمات مرضية بدنية، الصمم الخلقي الولادي والصمم المكتسب أو الصمم الذي يصاب به الإنسان في سنوات العمر المتأخرة. وتعطينا هذه الملاحظة إشارات إرشادية لمسار ونوعية العلاجات المحتملة ولكن يعني ذلك في نفس الوقت أن تقسيم الصمم من حيث النشأة إلى صمم مبكر وصمم متأخر أو تقسيمه من حيث طبيعته إلى صمم عادي أو صمم مرتبط أو مقترن بمتلازمات مرضية بدنية وهكذا لا يعكس بالضرورة الخلفية أو الأرضية أو الأساس أو التركيبة البيولوجية للصمم.

(3-4) من الصعب في الغالب إعطاء تشخيص دقيق مرتكز على تحليل التبدلات أو التغيرات الجينية بسبب أنه حتى لو حمل شخصان نفس التبدل الجيني ربما يكون لديهما قدرات سمعية مختلفة (Denoyelle, et al., 1999). ويعني ذلك صعوبة إعطاء تنبؤات دقيقة للحالة السمعية للمولود قبل ولادته.

### ما الذي نعرفه عن الوظيفة السمعية استناداً لتأثيرات الجينات على الحالة السمعية للإنسان؟

معلوم أن الخلايا الحسية الشعرية الموجودة في قوقعة الأذن تلعب دوراً حيوياً في نقل الصوت إذ يتم بموجبها تحويل الطاقة الميكانيكية للصوت إلى اهتزازات أو ذبذبات تتعامل معها أعصاب القوقعة وتنقلها إلى جهاز المعالجة السمعية المركزية بالمخ عبر العصب السمعي.

وقد اكتشف أن كثيراً من الجزئيات المتضمنة في الصمم الجيني تتموضع في الخلايا الحسية الشعرية وعليه تلعب دوراً حيوياً في التأثير على وظيفة الخلية الشعرية. فأتثناء عملية التحويل يتدفق البوتاسيوم إلى الخلية الشعرية ويستقطب الخلية ويحفز عملها ويربط هذا العمل بالنيرونات العصبية لقوقعة الأذن ثم يعاود البوتاسيوم دورته ويمكن أن يحدث الصمم من أي تبدلات أو تغييرات تؤثر على الخطوات الرئيسية لهذه العملية.

فبالنظر إلى الجين المعروف باسم كونكسن26 الذي غالباً ما يكون متضمناً في الصمم غير المقترن بالمتلازمات البدنية المرضية المعروفة بحول دون اكتمال دورة التحويل والتوصيل للطاقة الصوتية ويخل بعمل الخلايا الحسية الشعرية المشار إليها. ويستفاد من الملاحظة التي تشير إلى أن التحولات أو التغييرات في كثير من الجينات المتضمنة في دورة البوتاسيوم يمكن أن تقضي إلى الصمم التأكيد في هذه الحالة على أهمية المحافظة على التوازن الأيوني داخل قوقعة الأذن.

### كيف يمكن أن تفضي المعلومات الخاصة بالعلاقة بين الجينات والصمم إلى تطوير

### علاجات طبية لمشكلات السمع أو الفقد السمعي؟

#### 1. التشخيص المبكر.

ربما نتمكن في يوم من الأيام من التغلب على بعض صيغ أو أنماط الخلل أو القصور الذي يؤثر على النمو المبكر للجهاز السمعي، ولكن من السهل الآن أن نتخيل أننا يمكن أن نسيطر أو نوقف أو نخفف من التدهور التقدمي أو التدريجي للوظيفة السمعية خاصة إذا علمنا أن قوقعة الأذن في مثل الحالات المشار إليها يمكن أن تقوم بوظيفتها بصورة مناسبة. ويعد التشخيص المبكر الدقيق المطلب الأساسي للتدخل العلاجي الفعال. ويجب أن يتضمن التشخيص الفحص الأولي لمادة الدانا DNA لاكتشاف التبدلات أو التحولات الجينية المعروفة ارتباطها باحتمالات الفقد السمعي.

ويمكن أن تجري الاختبارات الهادفة إلي تحقيق هذه الغاية في أي مرحلة عمرية من عمر الإنسان. وقد يكون العلاج الفعال في كثير من الحالات مجرد تغيير أسلوب الحياة الشخصية (مثل تجنب البيئات الصاخبة أو تجنب تعاطي عقاقير طبية معينة)، أو إعطاء الشخص لقاحات طبية معينة إذ أثير شك في تزايد احتمالات إصابته بعدوي ميكروبية أو فيروسية معينة قد تؤدي إلي الصمم، أو إعطاء ذلك الشخص عقاقير طبية معينة تخفض أو تقلل من تأثير هذا التبدل الجيني في إحداث فقداً سمعياً تديماً أو تدريجياً.

والسؤال الهام في هذا الصدد ماذا عن الإصابة بالصمم في مرحلة الطفولة؟ قد يعاني بعض الأطفال من فقدٍ سمعي تفاعلي أو تدريجي أثناء الشهور الأولى أو السنوات الأولى من العمر. وبالتالي فإن الاكتشاف والتشخيص المبكر للقصور السمعي لدي الأطفال مطلباً رئيسياً إذا ما أريد تقديم علاجات طبية تحافظ علي القدرة السمعية المتبقية أو علي فائض الطاقة السمعية المتاحة وعليه يمكن أن يلعب تعميم برامج الفحص السمعي لحديثي الولادة علي المستوي العام دوراً حيوياً في هذا الصدد (Davis,etal.,1997).

ويجب أن يتعرض أي طفل معوق سمعياً للاختبارات الجينية العامة التي تستهدف اكتشاف وتشخيص التبدلات أو التغيرات الجينية المرتبطة بالصمم. ويتوقف العلاج بطبيعة الحال علي تزايد الفهم لمدي احتمالات تطور ذلك القصور السمعي إلي قصور سمعي شديد في المستقبل ومن هنا تأتي أهمية ما يعرف بالتشخيص بدلالة التطور أو المآل إذ لا يكفي أن يقال أن هذا الشخص أو ذلك لديه قصوراً أو فقداً سمعياً يبلغ درجة معينة بل يجب أن يتضمن التشخيص تحديد مآل أو مسار ذلك الفقد.

## 2. العلاج الجيني.

يعد العلاج الجيني صيغة العلاج الأكثر استخداماً في حالة تحديد سبباً جينياً للفقء أو القصور السمعي لدي حالة أو أخرى ويستهدف ذلك العلاج بالأساس تصحيح الخلل أو القصور الجيني الذي أفضي إلي ذلك الفقء أو القصور. ويقصد بالعلاج الجيني في أبسط معانيه زرع نسخة عادية من الجين المصاب أو الذي به الخلل في الخلية المناسبة بأمل أن تستخدمه هذه الخلية.

## 3. العلاج بالعقاقير الطبية.

وهو مدخل علاجي بديل يرتكز علي العقاقير الدوائية التي هي عبارة عن جزئيات صغيرة جاهزة للوصول إلي/ والتعامل مع الخلايا المستهدفة. وربما نتمكن من استغلال مختلف البدائل العلاجية لتنفيذ مهمة العلاج الدوائي لاستهداف التعامل مع الوظيفة المتأثرة بالتبدل أو التحول الجيني. علي سبيل المثال يمكن أن يملأ تركيب دوائي يحتوي مادة الكونكسن الفجوة التوصيلية الناتجة عن خلل ما يعرف بجين الكونكسن 26 ويبقى في حالة التمكن من ذلك أن ذلك الجين يظل غير موجود أو غير معبر عنه بصورة عادية في القوقعة وبالتالي تظل الحاجة إلي تطوير عقار ينشط أو يحفز تعبير جين الكونكسن البديل عن نفسه في الخلايا ليسد الفجوة التوصيلية الموجودة.

## 4. تجديد الخلايا الحسية السمعية الشعرية.

قد يحدث خلل في الخلايا الشعرية في القوقعة ربما يفضي إلي تضرر وظيفي بها أو قد يؤدي إلي موت هذه الخلايا كما في كثير من حالات الصمم المرجع إلي أسباب جينية. وقد يحدث موت لهذه الخلايا الشعرية لأسباب بيئية وبالتالي معاناة الحالة من فقدٍ سمعي شديد. ويتعذر عند موت الخلايا الشعرية تجديدها أو استبدالها بصورة طبيعية تلقائية. وأحد مداخل علاج الصمم تحفيز أو تنشيط أو استثارة إعادة تجديد أو إعادة تخليق الخلايا الشعرية للقوقعة وبالتالي يوجد اهتمام طبي بحثي ملحوظ لتعريف وتحديد شلال النشاط الجيني التي تحدد أو تقرر نمو جسم خلايا القوقعة وكيف تتمايز بعضها لتصبح خلايا حسية شعرية. وإذا فهمنا هذه العملية ربما نتمكن من تنشيط خلايا شعرية جديدة لتنمو من أنماط خلية أخرى.

## خاتمة:

يعتقد أن الفقد السمعي حالة مرضية تحدث نتيجة تقدم الإنسان في العمر بسبب التدهور التدريجي الطبيعي في البنية البدنية العامة للإنسان. ومع ذلك أصبحنا مقتنعين بأن هذا الاعتقاد غير صحيح إذ أن الفقد السمعي قصوراً حسيّاً يحتل المرتبة الثالثة من حيث نسبة الشبوع (بعد أمراض الحساسية وأمراض ضغط الدم) وهو يصيب الأطفال خلال مختلف مراحل النمو النفسي.

## المراجع:

- [1] Davis AC. Hearing in adults. London: Whurr, 1995.
- [2] Estivill X, Govea N, Barcelo A, Perello E, Badenas C, Romero E, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. Am J Hum Genet 1998;62:27-35.
- [3] Steel KP. Progress in progressive deafness. Science 1998;279:1870-1.
- [4] Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh> (accessed 30 Nov 1999).
- [5] Steel KP, Bussoli TJ. Deafness genes: expressions of surprise. Trends Genetics 1999;15:207-11.
- [6] OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 1999. [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/)(accessed 30 Nov 1999).
- [7] Denoyelle F, Marlin S, Weil D, Moatti L, Chauvin P, Garabedian E, et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. Lancet 1999;353:1298-303.
- [8] Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. Hum Mol Genet 1997;6:2173-7.
- [9] Estivill X, Fortino P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Agruma L, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. Lancet 1998;351:394-8.
- [10] Self T, Mahony M, Fleming J, Walsh J, Brown SDM, Steel KP. Shaker-1 mutations reveal roles for myosin VIIA in both development and function of cochlear hair cells. Development 1998;125:557-66.
- [11] Probst FJ, Fridell RA, Raphael Y, Saunders TL, Wang A, Liang Y, et al. Correction of deafness in shaker2 mice by an unconventional myosin in a BAC transgene. Science 1998;280:1444-7.

- [12] Street VA, McKee-Johnson JW, Fonseca RC, Tempel BL, Noben-Trauth K. Mutations in a plasma membrane [Ca.sup.2+]-ATPase gene cause deafness in deafwaddler mice. *Nature Genet* 1998;19:390-4.
- [13] Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, Lutjohann B, El-Amraoui A, Marlin S, et al. KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell* 1999;96:437-46.
- [14] Yasunaga S, Graft M, Cohen-Salmon M, El-Amraoui A, Mustapha M, Salem N, et al. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a non-syndromic form of deafness. *Nature Genet* 1999;21:363-9.
- [15] Xia J, Liu C, Tang B, Pan Q, Huang L, Dai H, et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein 13-3 associated with autosomal dominant hearing impairment. *Nature Genet* 1998;20:370-3.
- [16] Grifa A, Wagner CA, D'Ambrosio L, Melchionda S, Bernardi F, Lopez-Bigas N, et al. Mutations in GJB6 cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus. *Nature Genetics* 1999;23:16-8.
- [17] Delpire E, Lu J, England R, Dull C, Thorne T. Deafness and imbalance associated with inactivation of the secretory Na-K-2C1 co-transporter. *Nature Genetics* 1999;22:192-5.
- [18] Dixon MJ, Gazzard J, Chaudhry SS, Sampson N, Schulte BA, Steel KP. Mutation of the Na-K-Cl co-transporter gene *S1c12a2* results in deafness in mice. *Hum Mol Genet* 1999;8:1579-84.
- [19] Tyson J, Tranebjaerg L, Bellman S, Wren C, Taylor JFN, Bathen J, et al. Isk and KvLQT1: mutation in either of the two subunits of the slow component of the delayed rectifier potassium channel can cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Hum Mol Genet* 1997;6:2179-85.
- [20] Vetter DE, Mann JR, Wangemann P, Liu J, McLaughlin KJ, Lesage F, et al. Inner ear defects induced by null mutation of the *isk* gene. *Neuron* 1996;17:1251-64.
- [21] Self T, Sobe T, Copeland NG, Jenkins NA, Avraham KB, Steel KP. Role of myosin VI in the differentiation of cochlear hair cells. *Dev Biol* 1999;214:331-41.
- [22] Davis AC, Bamford J, Wilson I, Ramkalawan T, Forshaw M, Wright S. A critical review of the role of neonatal hearing screening in the detection of congenital hearing impairment. *Health Technol Assessment* 1997;1(10).