Хам шинжийн бус дүлийрэлтэй тохиолдлуудад *MT-RNR1* генийн m.1555A>G мутацийг илрүүлсэн дүн

Ж.Тэмүүлэн[1], Г.Чимэдлхамсүрэн[1], Б.Дангаасүрэн[2], П.Ганчимэг[3], Д.Оюунзул[4], М.Лутзул[5], Ж.Сарантуяа[1,6]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Молекул биологи Удамзүйн тэнхим
[2]Нийслэлийн Ерөнхий Боловсролын 29-р Сургууль
[3]Хувилгана Чих Хамар Хоолойн эмнэлэг
[4]УГТЭ, Чих Хамар Хоолой Мэс Заслын Тасаг
[5]УНТЭ, Сургалт, Эрдэм Шинжилгээ, Хамтын Ажиллагааны Алба
[6]АШУҮИС, Био-Анагаахын хүрээлэн
Цахим шуудан: temka.jomko@gmail.com, Утас: 95194000

Түлхүүр үг:

Аминогликозид
бхПГУ
Мутаци
Сонсгол алдалт
Урьдчилан
сэргийлэлт

Товч утга:

Үндэслэл: Өнөө үед удамшлын шалтгаант дүлийг нөхцөлдүүлэгч 200 гаруй генийн мутаци тодорхойлогдоод байна. Эдгээрээс митохондрийн геномын 12S рРНХ-ийг кодлогч *MT-RNR1* генийн m.1555A>G, m.1494C>T мутациуд эмийн шалтгаант хам шинжийн бус дүлийрэл үүсгэдэг өвөрмөц онцлогтой байдаг.[1] Тодруулбал m.1555G эсвэл m.1494T мутант аллелийг тээгч нь хэвийн сонсгол төрдөг боловч аминогликозидын бүлгийн антибиотикуудыг хэрэглэсний дараа олдмол байдлаар сонсголоо алддаг байна. Өөрөөр хэлбэл дээрх мутант аллелийг тээгч нь аминогликозидын бүлгийн антибиотик хэрэглэхгүй бол сонсгол алдалтаас урьдчилан сэргийлэх бүрэн боломжтой юм. Олон улсын эмнэлзүйн практикт шинэ төрсөн нярайд эсвэл үйлчлүүлэгчид аминогликозидын бүлгийн антибиотик эмчилгээ эхлэхийн өмнө m.1555A>G, m.1494C>T мутациудыг илрүүлэх шинжилгээг заавал өгөхийг зөвлөдөг. Монгол улсын эмнэлзүйн практикт энэ төрлийн шинжилгээ хараахан нэвтрээгүй байна. Мөн дээрх мутациудын тархалт, эмийн шалтгаант хам шинжийн бус дүлийрлийн генетик шалтгааныг тодруулан судалсан судалгааны мэдээлэл хомс байгаа нь бид энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Хамшинжийн бус дүлийрэлтэй тохиолдлуудад митохондрийн 12S рРНХ-ийг кодлогч *MT-RNR1* генийн m.1555A>G, m.1494C>T мутациудыг бодит хугацааны полимеразын гинжин урвал (бхПГУ)-ын аргаар илрүүлж, мутацитай тохиолдол ба түүний гэр бүлд удамзүйн судалгаа хийх. **Арга, аргачлал:** Судалгаанд сайн дураар оролцох хүсэлтэй хам шинжийн бус дүлий болон сонсгол бууралттай 261 хүн оролцсон. Судалгаанд оролцогчдод аудиометрийн шинжилгээ хийж, эмийн шалтгаант сонсгол алдалт өгүүлэмжтэй 17 хүнд молекул биологийн шинжилгээ хийсэн. Ингэхдээ судалгаанд оролцогчдоос цус авч, ДНХ-ийг ялгаж цэвэршүүлэн, бхПГУ-ын аргаар m.1555A>G, m.1494C>T мутацийг илрүүлэх шинжилгээ хийж үр дүнг гаргав. Мутант аллель илэрсэн бүх тохиолдлыг баталгаажуулах зорилгоор нуклеотидын дараалал тогтоох шинжилгээ хийсэн. **Үр дүн:** Судалгаанд нийт оролцогчдын 58% нь эрэгтэй (n=152), 42% нь эмэгтэй (n=110) байв. Сонсгол алдалтыг аудиометрийн шинжилгээнд үндэслэн эмнэлзүйн оношоор ангилан үзэхэд 46.7% (n=122) нь дүлий, 24.1% (n=63) нь мэдрэл-мэдрэхүйн дүлий, 11.1% (n=29) нь мэдрэл-мэдрэхүйн сонсгол бууралттай, 2.29% (n=6) нь дамжуулах хэлбэрийн сонсгол бууралттай, 15.7% (n=41) нь дотор чихний дунгийн суулгацтай байлаа. Эмийн шалтгаант сонсгол алдалт өгүүлэмжтэй 17 тохиолдолд бхПГУ-ын аргаар шинжилгээ хийхэд, нэг тохиолдолд m.1555G мутаци илэрлээ. Мутаци эерэг тодорхойлогдсон тохиолдлыг пробанд гэж үзэн клиник-генеалогийн аргаар гэр бүл, удмыг дагаж судлан, пробандын гэр бүлийн 2 гишүүнээс мутаци илрүүлэх зорилгоор сорьц авч, бхПГУ шинжилгээ хийхэд m.1555G мутаци мөн илэрсэн. **Дүгнэлт:** Бид судалгаагаар эмийн шалтгаант сонсгол алдалттай тохиолдлууд дундаас бхПГУ-аар *MT-RNR1* генийн m.1555A>G мутациг илрүүлсэн ба түүний гэр бүлийн 2 гишүүнд ижил мутаци байгааг илрүүлж чадлаа. Генеалогийн судалгааны үр дүнгээр пробандын ээж m.1555G мутант аллелийн тээгч хэдий ч сонсгол хэвийн байсан ба цаашид пробандын гэр бүлийн бусад гишүүнийг мутаци илрүүлэх шинжилгээнд хамруулах, шинжилгээ хийлгэхээс өмнө аминогликозидын бүлгийн антибиотик хэрэглэхээс зайлсхийх шаардлагатай байна.

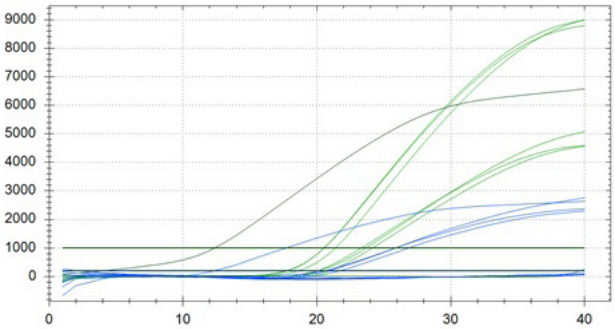
Үндэслэл: Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллагын судалгаагаар дэлхий дээр 430 сая гаруй дүлий, сонсголын бэрхшээлтэй иргэд амьдарч байгаагийн тал хувь нь удамшлын шалтгаанаар нөхцөлддөг болохыг тогтоожээ.[2] Удамшлын шалтгаант дүлийн 70%-ийг хам шинжийн бус дүлийрэл эзэлдэг.[3] Хам шинжийн бус дүлийрэл гэдэг нь зөвхөн сонсгол алдах, сонсгол буурах зэрэг эмнэлзүйн шинжээр илэрдэг, хэл яриа, оюуны хомсдол зэрэг бусад эмнэлзүйн шинжүүдтэй хавсран илэрдэггүй дүлийг хэлнэ. 1960-аад оноос молекул генетикийн аргуудыг ашиглан дүлийтэй холбоотой 200 гаруй генийн мутацийг тодорхойлсон ба эдгээр генийн мутациуд дотроос митохондрийн геномын *MT-RNR1* генийн m.1555A>G, m.1494C>T цэгэн мутациуд тодорхой бүс нутгуудад (Ази, Ойрх Дорнод) нилээд түгээмэл байгааг олж тогтоосон байна.[1,4] Олон улсад энэхүү мутацийг “Аминогликозидын бүлгийн антибиотикын шалтгаант дүлий” гэж нэрлэдэг. Учир нь *MT-RNR1* генийн m.1555G эсвэл m.1494T мутант аллелийг тээгч нь аминогликозидын бүлгийн антибиотикт туйлын эмзэг байдаг тул антибиотикын тун, эмчилгээний үргэлжлэх хугацаанаас үл хамааран хүнд зэргийн мэдрэл мэдрэхүйн сонсгол бууралт, сонсгол алдалтад хүргэдэг онцлогтой юм.

MT-RNR1 ген нь 959 нуклеотид урттай, митохондрийн 12S рРНХ-ийг кодлодог.[5] 12S рРНХ нь рибосомын уурагтай нэгдэн рибосомын А-сайтыг үүсгэдэг. Аминогликозидын бүлгийн антибиотикууд нь ихэвчлэн грам сөрөг бактерид нөлөөлөх бөгөөд бактерын эсийн 16S рРНХ-ийн 1410-1490 дэх байрлалд холбогдож уургийн нийлэгжилтийг саатуулж бактерицид үйлдэл үзүүлдэг.[6] *MT-RNR1* генийн m.1555G эсвэл m.1494T мутант аллелийг тээгчийн 12S рРНХ-ийн дараалал нь прокариот эсийн 16S рРНХ-ийн 1410-1490 байрлал дахь аминогликозидын бүлгийн антибиотикуудтай холбогдох хэсэгтэй ижил болсон байдаг. Тийм ч учраас дээрх мутант аллелийг тээгч нь аминогликозидын бүлгийн антибиотик хэрэглэсэн тохиолдолд сонсголын үслэг эсүүдийн митохондрийн рибосом (миторибосом)-д сонгомлоор очин үйлчилж, сонсголын үслэг эсүүдийг үхүүлдэг байна. Ингэснээр сонсголын үслэг эсүүд эргэн сэргэшгүйгээр үхэх, эсүүдийн суурин мембран хайлж алга болсноор сонсголоо алдахад хүргэдэг ажээ. Иймд *MT-RNR1* генийн m.1555A>G, m.1494C>T мутацийг аль болох эрт илрүүлснээр аминогликозидын шалтгаант сонсгол алдалтаас урьдчилан сэргийлэх бүрэн боломжтой юм.

Зорилго: Хамшинжийн бус дүлийрэлтэй тохиолдлууд ба түүний гэр бүлд митохондрийн 12S рРНХ-ийг кодлогч *MT-RNR1* генийн m.1555A>G, m.1494C>T мутацийг илрүүлэх, мутацитай тохиолдлуудыг клиник генологийн аргаар судлах.

Арга, аргачлал: Бид АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны №2023/3-09 тоот хурлаар судалгаа хийх ёс зүйн зөвшөөрөл авсан. Судалгааг Нийслэлийн ерөнхий боловсролын 29 дүгээр сургууль, Улсын Гуравдугаар Төв Эмнэлэг, Улсын Нэгдүгээр Төв Эмнэлэгийг түшиглэн гүйцэтгэв. Судалгаанд оролцсон 261 оролцогчдоос таниулсан зөвшөөрлийн хуудас болон тусгайлан бэлтгэсэн стандарт асуумж ашиглан шаардлагатай мэдээллийг цуглуулсан ба молекул биологийн шинжилгээнд захын хураагуур судаснаас цусны сорьц авч, нуклейн хүчлийг ялгав. Ялгасан нуклейн хүчлийн сорьцуудад *MT-RNR1* генийн m.1555A>G ба m.1494C>T мутацийг илрүүлэх зорилгоор бхПГУ-ын шинжилгээ хийж үр дүнг гаргав. Судалгаанд Bio-Rad компанийн CFX Opus 96 бхПГУ-ын төхөөрөмж болон “Reliance One-Step Multiplex Supermix” (Каталог дугаар: 12010220) цомгийг ашиглав. *MT-RNR1* генийн m.1555A>G ба m.1494C>T мутацийг илрүүлэхэд MGB-TaqMan өвөрмөц пробууд болон шууд ба урвуу праймерийн дарааллыг ашигласан. бхПГУ-ыг явуулахдаа 95°C-д 5 минут байлгасны дараа 95°C-д 30 секунд, 55°C-д 30 секунд нийт 40 удаагийн давталттайгаар дулааны нөхцлийг тохируулсан. Мутаци илэрсэн оролцогч ба түүний гэр бүлийн гишүүдээс мэдээлэл цуглуулан клиник генеалогийн зураглалыг гаргасан. бхПГУ-ын шинжилгээгээр мутаци илэрсэн тохиолдлуудыг нуклеотидын дарааллал тогтоох шинжилгээгээр баталгаажуулсан.

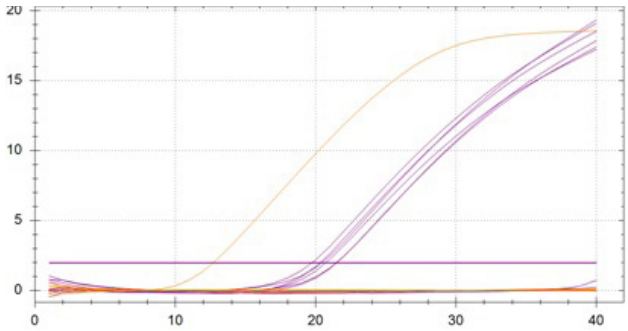
Үр дүн: Судалгаанд оролцсон 261 оролцогчдыг сонсгол алдалтыг шалтгаанаар нь ангилан үзэхэд 33.7% (n=88) идиопатик буюу шалтгаан тодорхойгүй, 29.9% (n=78) төрөлхийн, 13% (n=34) эмийн шалтгаант, 11% (n=29) удамшлын шалтгаант, 3.83% (n=10) гэмтлийн шалтгаант, 3.83% (n=10) халдварт өвчний шалтгаант, 1.14% (n=3) олдмол, 1.14% (n=3) гадна чихний гажигийн шалтгаант, 0.76% (n=2) дутуу төрөлтийн шалтгаант, 0.76% (n=2) хэнгэрэг цооролтын шалтгаант, 0.38% (n=1) шуугианы шалтгаант, 0.38% (n=1) дунд чихний үрэвслийн шалтгаантай байлаа. Э м и й н шалтгаант сонсгол алдалттай хүмүүсийн дундаас антибиотик хэрэглэсэнээс шалтгаалсан байж магадгүй гэсэн өгүүлэмжтэй 17 тохиолдолд бхПГУ-ын аргаар шинжилгээ хийхэд нэг хүнд m.1555G мутаци илэрсэн (Зураг 1).



Зураг 1. бхПГУ-ын аргаар *MT-RNR1* генийн m.1555A>G мутацийг илрүүлсэн үр дүн.

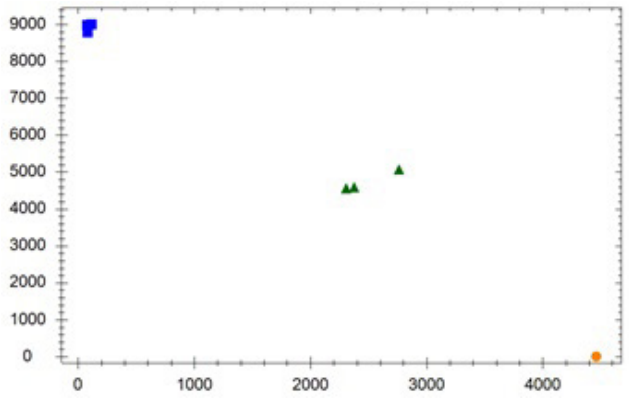
Тайлбар: бхПГУ-ын олшролтын муруйг дүрслэсэн ба хэвтээ тэнхлэгт давталтын тоо, босоо тэнхлэгт флуоресцентийн харьцангуй нэгжээр харуулав. Хөх (FAM) өнгөөр 1555G мутант аллель бүхий бай дараалын олшролт, ногоон (HEX) өнгөөр 1555A хэвийн аллель бүхий бай дараалын олшролтыг үзүүлэв.

Судалгаанд оролцогчдын дунд m.1494T мутант аллель илрээгүй (Зураг 2).



Зураг 2. бхПГУ-ын аргаар *MT-RNR1* генийн m.1494C>T мутацийг судалсан үр дүн.

Тайлбар: бхПГУ-ын олшролтын муруйг дүрслэсэн ба хэвтээ тэнхлэгт давталтын тоо, босоо тэнхлэгт флуоресцентийн харьцангуй нэгжээр харуулав. Шар (ROX) өнгөөр 1494T мутант аллель бүхий бай дараалын олшролт, нил ягаан (Cy5) өнгөөр 1494C хэвийн аллель бүхий бай дараалын олшролтыг үзүүлэв. Эерэг хяналтад 1494T мутант аллелийн олшролт бүртгэгдсэн ба сорьцуудад уг аллель илрээгүй.

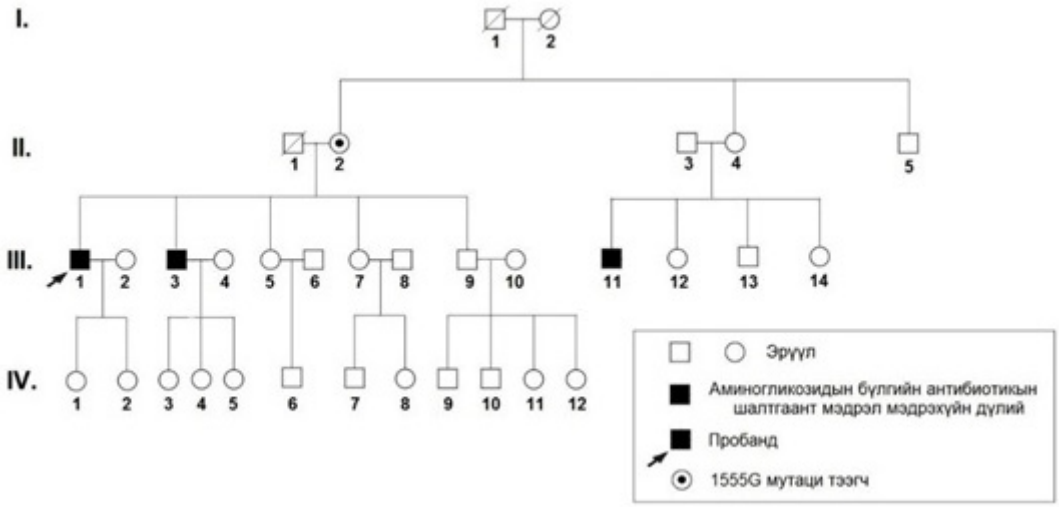


Зураг 3. CFX Maestro програмаар үр дүнг үнэлж *MT-RNR1* генийн m.1555A>G мутацийн генотипийг тодорхойлсон дүн.

Тайлбар: бхПГУ-ын үр дүнд програмын тусламжтай үнэлгээ хийхэд хөх өнгөөр 1555 A/A гомозигот генотип илэрсэн сорьцууд, ногоон өнгөөр 1555 A/G гетерозигот генотип илэрсэн сорьцуудыг тус тус харуулсан. Улбар шар өнгөөр эерэг хяналтад 1555 G/G гомозигот генотип байгааг харуулсан байна.

m.1555G мутаци илэрсэн нэг тохиолдлыг “пробанд” гэж үзээд түүний гэр бүлийн гишүүдийг судалгаанд оролцуулж клиник генеалогийн зураглалыг гаргав. Гэр бүлийн гишүүд дундаас судалгаанд оролцохыг зөвшөөрсөн пробандын дүү, ээж нараас цус авч бхПГУ-аар мутацийг илрүүлэхэд m.1555G мутант аллель хоёуланд нь илэрсэн. бхПГУ-ын үр дүнд CFX Maestro програмын тусламжтай үнэлгээ хийж сорьцуудын генотипийг тодорхойлоход пробанд, түүний ээж, дүү нарт m.1555 A/G гетерозигот генотип илэрсэн (Зураг 3).

Судалгаанд оролцогчдоос цуглуулсан мэдээллээр пробандын төрсөн дүү стрептомицины шалтгаант дүлийрэлтэй, харин ээж нь сонсгол хэвийн байсан. Тухайн гэр бүлд m.1555G мутаци эхээс хүүхдүүдэд удамшсан байлаа. (Зураг 4).



Зураг 4. MT-RNR1 генийн m.1555G мутацитай пробандын гэр бүлийн удмын зураг

Тайлбар: m.1555G мутаци илэрсэн пробандыг (III-1) сумаар зааж тэмдэглэв. Сонсгол хэвийн, m.1555G мутацитай эхээс (II-2) хүүхдүүдэд (пробанд - III-1, пробандын дүү - III-3) удамшсан байна. Эхийн талын үеэл ах дүлий (III-11) гэсэн өгүүлэмжтэй ба мутаци илрүүлэх шинжилгээнд хамрагдаагүй болно.

бхПГУ-ын шинжилгээний үр дүнг баталгаажуулах зорилгоор m.1555G мутаци илэрсэн тохиолдлуудын сорьцыг нуклеотидын дараалал тогтоох шинжилгээнд оруулсан. Нуклеотидын дараалал тогтоох шинжилгээгээр бхПГУ-ын шинжилгээний үр дүн батлагдсан.

Хэлцэмж: Хам шинжийн бус дүлийрлийн олон шалтгаан байдгаас *GJB2, SLC26A4, MT-RNR1* генийн мутациуд түгээмэл тохиолддог ба БНХАУ, БНСУ, Тайвань, Испани, Иран зэрэг улсуудад зонхилон тохиолддог байна. Олон улсад аминогликозидын шалтгаант сонсгол алдалтыг нөхцөлдүүлэгч мутациудын талаар судалсан цөөнгүй судалгаанууд байдаг. Тухайлбал, Jiang Y (2015) нарын судалгаанд m.1555G мутацийг илрүүлэх зорилгоор сонсголын бэрхшээлтэй 155 хүнд энгийн ПГУ-ын аргаар шинжилхэд 6 (3.87%) тохиолдол илэрсэн байна.[7] Мөн Yuan Y (2009) нарын судалгаанд 284 сонсголгүй хүүхдэд нуклеотидын дараалал тогтоох аргыг ашиглан m.1555G мутацийг илрүүлэхэд үр

дүнгээр 5 (1.76%) хүүхдэд илэрсэн байна.[8] Bae JW (2008) нарын судалгаанд сонсголын бэрхшээлтэй 227 хүнийг сонгон хамруулахад 2 (0.88%) хүнд m.1555G мутаци илэрсэн ажээ.[9]

del Castillo F J (2003) нарын судалгаанд m.1555G мутацийг Испани гаралтай 649 гэр бүлд огтлогдсон хэрчмийн уртын полиморфизмын аргаар илрүүлэхэд 105 гэр бүлд илэрсэн байна.[10] Манай орны хувьд Р.Эрдэнэтунгалаг (2003) нарын судлаачид дүлийн удамтай гэр бүлийн 130, дүлийн удамгүй гэр бүлийн 480, нийт 610 хүнд митохондрийн m.1555G мутацийг ПГУ, ОХУП-ын аргаар шинжлэхэд дүлий удамтай гэр бүлээс 32, дүлий удамгүй гэр бүлээс 23 дүлий хүмүүст илэрсэн байна.[11] Дээрх судалгаануудын үр дүнгээс үзэхэд m.1555G мутаци популяци бүрт тодорхой хувиар тархсан байдаг ба сонсгол алдалт, дүлийрлийн шалтгаан болж буй нь тодорхой харагдаж байна. Мөн сонсгол алдалтгүй, гэр бүл, удамд нь дүлий, сонсгол алдалттай тохиолдол байхгүй гэсэн өгүүлэмжтэй хүмүүсийн дунд ч m.1555G илэрч байсан нь онцлог байлаа. Өөрөөр хэлбэл *MT-RNR1* генийн m.1555A>G, m.1494C>T мутацийг тээгчид нь заавал дүлий, сонсгол алдалттай эсвэл удамд нь ийм тохиолдол байсан гэсэн өгүүлэмжтэй байдаггүйг харуулж байна. Нөгөө талаас пробандын ээж хэдий m.1555G мутант аллелийг тээгч байсан ч аминогликозидын бүлгийн антибиотик хэрэглээгүй учир сонсгол хэвийн байсан. Энэ нь популяци дахь сонсгол хэвийн бүлэг хүн амын дунд ч m.1555A>G, m.1494C>T мутациуд тодорхой тархалттай байх боломжтой ба мутацийг илрүүлэх скрийнинг хийх шаардлагатай байгааг илтгэж байна.

Дүгнэлт: Бид судалгаагаар эмийн шалтгаант сонсгол алдалттай тохиолдлууд дундаас бхПГУ-аар *MT-RNR1* генийн m.1555A>G мутациг илрүүлсэн ба түүний гэр бүлийн 2 гишүүнд ижил мутаци байгааг илрүүлж чадлаа. Генеалогийн судалгааны үр дүнгээр пробандын ээж m.1555G мутант аллелийн тээгч хэдий ч сонсгол хэвийн байсан ба цаашид пробандын гэр бүлийн бусад гишүүнийг мутаци илрүүлэх шинжилгээнд хамруулах, шинжилгээ хийлгэхээс өмнө аминогликозидын бүлгийн антибиотик хэрэглэхээс зайлсхийх шаардлагатай байна.

Ном зүй:

1. *Shearer AE, Hildebrand MS, Schaefer AM, Smith RJH. Genetic Hearing Loss Overview. 1999 Feb 14 [updated 2023 Sep 28]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301607.*
2. *WHO report (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss), 2024.*
3. *Koffler T, Ushakov K, Avraham KB. 2015. Genetics of hearing loss: Syndromic. Otolaryngol Clin North Am 48: 1041–1061.*
4. *Othman H, Saadat M. Prevalence of consanguineous marriages in Syria. J Biosoc Sci. 2009 Sep; 41(5):685-92. doi: 10.1017/S0021932009003411. Epub 2009 May 12. PMID: 19433003.*
5. *Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature. 1981 Apr 9;290(5806):457-65. doi: 10.1038/290457a0. PMID: 7219534.*
6. *O'Sullivan ME, Perez A, Lin R, Sajjadi A, Ricci AJ, Cheng AG. Towards the Prevention of Aminoglycoside-Related Hearing Loss. Front Cell Neurosci. 2017 Oct 18;11:325. doi: 10.3389/fncel.2017.00325. PMID: 29093664; PMCID: PMC5651232.*
7. *Jiang Y, Huang S, Deng T, Wu L, Chen J, Kang D, Xu X, Li R, Han D, Dai P. Mutation Spectrum of Common Deafness-Causing Genes in Patients with Non-Syndromic Deafness in the Xiamen Area, China. PLoS One. 2015 Aug 7;10(8):e0135088. doi: 10.1371/journal.pone.0135088. PMID: 26252218; PMCID: PMC4529078.*
8. *Yuan Y, You Y, Huang D, Cui J, Wang Y, Wang Q, Yu F, Kang D, Yuan H, Han D, Dai P. Comprehensive molecular etiology analysis of nonsyndromic hearing impairment from typical areas in China. J Transl Med. 2009 Sep 10;7:79. doi: 10.1186/1479-5876-7-79. PMID: 19744334; PMCID: PMC2754984.*
9. *Bae JW, Kim DB, Choi JY, Park HJ, Lee JD, Hur DG, Bae SH, Jung DJ, Lee SH, Kim UK, Lee KY. Molecular and clinical characterization of the variable phenotype in Korean families with hearing loss associated with the mitochondrial A1555G mutation. PLoS One. 2012;7(8):e42463. doi: 10.1371/journal.pone.0042463. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22879993; PMCID: PMC3412860.*
10. *del Castillo FJ, Rodríguez-Ballesteros M, Martín Y, Arellano B, Gallo-Terán J, Morales-Angulo C, Ramírez-Camacho R, Cruz Tapia M, Solanellas J, Martínez-Conde A, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Moreno F, del Castillo I. Heteroplasmy for the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with non-syndromic hearing loss. J Med Genet. 2003 Aug;40(8):632-6. doi: 10.1136/jmg.40.8.632. PMID: 12920080; PMCID: PMC1735559.*
11. *Р.Эрдэнэтунгалаг, Ж.Раднаабазар, И.Пүрэвдорж, Дүлийн Удамшлын Судалгаа 2003 он.*

The detection of *MT-RNR1* gene m.1555A>G mutation among the cases with non-syndromic deafness

Temuulen J[1], Chimedlkhamsuren G[1], Dangaasuren B[2], Ganchimeg P[3], Oyunzul D[4], Lutzul M[5], Sarantuya J[1,6],

[1]Department of Molecular Biology and Genetics, School of Biomedicine, MNUMS
[2]Secondary School 29th
[3]Khuvilgana Ear, Nose and Throat Clinic
[4]Department of Ear, Nose and Throat Surgery, Third State Central Hospital, Mongolia
[5]Training, Research and Cooperation Office, First State Central Hospital
[6]The institute of Biomedical Sciences, Mongolian National University of Medical Sciences
E-mail: temka.jomko@gmail.com, Tel: +976-95194000

Background: More than 200 genetic mutations of deafness have been identified. Among them, m.1555A>G and m.1494C>T mutations of the MT-RNR1 gene encoding the 12S rRNA of the mitochondrial genome are unique in causing drug-induced non-syndromic deafness.[1] Specifically, carriers of the m.1555G or m.1494T mutant allele have normal hearing, but acquired hearing loss after taking aminoglycoside antibiotics. In other words, if the carrier of the above mutant allele does not use aminoglycoside antibiotics, it is possible to prevent hearing loss. International clinical practice recommends mandatory testing of m.1555A>G and m.1494C>T mutations in newborns or clients before starting aminoglycoside antibiotics. This type of analysis has not yet entered clinical practice in Mongolia. Also, the lack of research data on the distribution of the above mutations and the genetic causes of non-medication-induced deafness is the reason for conducting this study.

Aim: The purpose of this study was to detect m.1555A>G, m.1494C>T mutations of the MT-RNR1 gene encoding mitochondrial 12S rRNA in cases with non-syndromic deafness by real-time polymerase chain reaction (qPCR) method, and to determine the genealogy of each mutated case and its family.

Materials and Methods: 261 people with non-syndromic deafness and hearing loss who volunteered to participate in the study. Audiometric tests were performed on study participants, and molecular biology tests were performed on 17 people with a history of drug-induced hearing loss. The blood sample was taken from the participants, DNA was extracted and purified, and the results were obtained by qPCR to detect m.1555A>G and m.1494C>T mutations. The sequencing was performed to confirm all cases in which mutant alleles were detected.

Results: Of the total participants, 58% were male (n=152) and 42% were female (n=110). When hearing loss was classified by clinical diagnosis based on audiometry, 46.7% (n=122) had deafness, 24.1% (n=63) had sensorineural deafness, 11.1% (n=29) had sensorineural hearing loss, and 2.29% (n=29) had sensorineural hearing loss. =6) had conductive hearing loss, and 15.7% (n=41) had cochlear implants. In 17 cases of drug-induced hearing loss, m.1555G mutation was detected in one case. The mutation-positive case was considered as the proband, followed by clinical-genealogical family and genealogy, samples were taken from 2 members of the proband's family to detect the mutation, and the m.1555G mutation was also detected in PCR analysis.

Conclusion: In our study, we detected the m.1555A>G mutation of the MT-RNR1 gene by qPCR among cases of drug-induced hearing loss, and we were able to detect the same mutation in 2 of his family members who agreed to participate in the study.

Keywords: Aminoglycoside, qPCR, Mutation, Hearing loss, Prevention