

# Perda auditiva genética

# Genetic hearing loss

Ricardo Godinho<sup>1,2</sup>, Ivan Keogh<sup>1</sup>, Roland Eavey<sup>1</sup>

Palavras-chave: genética, perda auditiva, connexin 26, aconselhamento.

Key words: genetics, hearing loss, connexin 26, counseling.

## Resumo / Summary

O progresso das pesquisas relacionadas à perda auditiva genética tem provocado um importante avanço do entendimento dos mecanismos moleculares que governam o desenvolvimento, a função, a resposta ao trauma e o envelhecimento do ouvido interno. Em países desenvolvidos, mais de 50% dos casos de surdez na infância é causada por alterações genéticas e as perdas auditivas relacionadas à idade têm sido associadas com mecanismos genéticos. **Objetivo:** O objetivo desta revisão é relatar as informações mais recentes relacionadas às perdas auditivas de origem genética. **Forma de estudo:** Revisão sistemática. **Material e Método:** A revisão da literatura inclui artigos indexados à MEDLINE (Biblioteca Nacional de Saúde, NIH-USA) e publicados nos últimos 3 anos, além das informações disponíveis na Hereditary Hearing Loss Home Page. **Conclusão:** Os recentes avanços no entendimento das perdas auditivas de origem genética têm favorecido a nossa compreensão da função auditiva e tornado o diagnóstico mais apurado. Possivelmente, no futuro, este conhecimento também proporcionará o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento das causas genéticas das perdas auditivas.

The progress in the research of genetic hearing loss has advanced our understanding of the molecular mechanisms that govern inner ear development, function and response to injury and aging. In the developed world, over 50% of childhood deafness is attributable to genetic causes and even age-related hearing loss has been associated with genetic mechanisms. **Aim:** The objective of this review is to summarize recent knowledge in genetic hearing loss. **Study design:** Systematic review. **Material and Method:** The literature review included articles indexed at MEDLINE (The National Library of Medicine, The National Institute of Health – USA) focusing on publications from the past 3 years plus the information available at the Hereditary Hearing Loss Home Page. **Conclusion:** Advances in the genetics of hearing loss have enhanced our comprehension of auditory function and have enabled more accurate diagnosis. Hopefully, as we further understand the molecular elements of the auditory system, this knowledge will help in the development of new therapies for the treatment of the underlying genetic defects.

<sup>1</sup>Department of Otolaryngology, Massachusetts Eye and Ear Infirmary. Department of Otolaryngology and Laryngology, Harvard Medical School, Boston MA USA.

<sup>2</sup>Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, PUC-MINAS, Belo Horizonte MG/Brasil. Centro Mineiro de Otorrinolaringologia Pediátrica, Belo Horizonte MG/Brasil

Endereço para correspondência: Ricardo Neves Godinho – Rua Joaquim Coura 347  
Cemig Sete Lagoas MG 35700-149 Brasil

Telfax: (0xx5531) 3776-3236 – E-mail: ricardogodinho@netscape.net  
Bolsista CAPES –Brasília

Artigo recebido em 13 de agosto de 2002. Artigo aceito em 17 de outubro de 2002.

---

## INTRODUÇÃO

---

A publicação da seqüência do genoma humano em fevereiro de 2001 é um exemplo claro do fenomenal progresso científico do último século<sup>1</sup>. Ao se desvendar o código genético, a nossa habilidade de entender a natureza e o conteúdo da informação genética nos conduz ao novo milênio da Genética Molecular. Nas fases finais do Projeto Genoma Humano, os 3 bilhões de pares de bases do genoma estavam sendo sequenciadas a uma velocidade de 1000 pares de bases por segundo<sup>1</sup>. Existem aproximadamente 30.000 genes no genoma humano e apesar de parecer um número pequeno, cada gene tem o potencial de codificar até 3 proteínas. Este processo conhecido como *splicing* alternativo de genes gera uma diversidade de produtos protéicos chamados de Proteoma Humano.

A perda auditiva (PA) é o déficit sensorial mais comum e resulta na restrição das habilidades de se comunicar pela linguagem falada. Uma em cada mil crianças nascem surdas ou se tornarão portadores de surdez profunda ou severa antes que a linguagem seja adquirida (período pré-lingual)<sup>2</sup>. Outras 2 ou 4 crianças em cada 1000 se tornarão surdas ou portadoras de deficiência auditiva antes da vida adulta<sup>2</sup>. Nos países desenvolvidos, mais de 50% da surdez na infância é atribuída a causas genéticas<sup>2</sup>. Até a sétima década, mais de 60% da população terá uma perda auditiva maior que 25dB<sup>3</sup>.

Apesar da perda auditiva associada à idade ser multifatorial, somente recentemente investigadores começaram a entender a natureza hereditária da presbiacusia.

---

## REVISÃO DA LITERATURA

---

### **História da Perda Auditiva Genética**

Por vários séculos, alguns médicos tinham observado que a surdez de origem congênita em uma criança também poderia ocorrer em seus irmãos. Contudo, as pesquisas relacionadas às causas da perda auditiva (PA) e da surdez de origem congênita somente foram iniciadas na segunda metade do século XIX.

No ano de 1853, em Dublin, Sir William Wilde conduziu o primeiro estudo sistemático relacionado à surdez congênita. Ele relatou a etiologia hereditária da surdez congênita e observou que a consangüinidade entre os pais aumentava as chances para a ocorrência desta patologia<sup>4</sup>. Em 1858, o oftalmologista alemão Albrecht von Graefe descreveu a ocorrência de retinite pigmentosa e surdez congênita em três irmãos. As Leis de Mendel, publicadas pela primeira vez em 1865, não foram apreciadas como uma explicação para a transmissão hereditária das doenças até o início do século XX. Em 1914, Charles Usher, em Aberdeen, descreveu a transmissão da surdez congênita e retinite pigmentosa em várias famílias e identificou-as como uma condição hereditária<sup>5</sup>.

Em 1992, o primeiro gene responsável pela DFNA1 (perda auditiva não síndrômica autossômica dominante) foi mapeado no cromossoma 5 por Leon e colaboradores<sup>6</sup>. Desde então, foram identificados mais de 20 genes envolvidos em perdas auditivas não síndrômicas. Um número ainda maior de genes relacionados às perdas auditivas síndrômicas foram identificados. Mais de 70 loci envolvidos em perdas auditivas não síndrômicas têm sido relatados e mais de 400 síndromes genéticas associadas a perda auditiva estão listadas no OMIN (Online Mendelian Inherited in Man)<sup>7</sup>.

### **Classificação**

Quando a PA congênita ocorre como um sintoma isolado, esta é referida como perda auditiva não síndrômica (PANS). Quando a PA está associada a outros sintomas, esta é referida como perda auditiva síndrômica (PAS). As PANS são responsáveis por aproximadamente 70% das perdas auditivas genéticas. Esta PA genética é predominantemente monogênica e apresenta elevada heterogeneidade, com uma estimativa do número de genes envolvidos entre 50 e 100<sup>8</sup>.

As perdas auditivas congênitas podem ser transmitidas por meio dos padrões autossômico dominante (15%), autossômico recessivo (80%), ligado ao sexo (2-3%) e mitocondrial (1-2%).

A lista completa de todos os loci e genes relacionados aos diferentes tipos de perda auditiva genética podem ser encontrados na Internet na Hereditary Hearing Loss Homepage<sup>9</sup>.

### **Perda Auditiva Genética não Síndrômica**

A PA genética não-síndrômica é classificada em autossômica dominante e autossômica recessiva e internacionalmente é referida como DFNA e DFNB, respectivamente.

Pelo menos 41 loci relacionados a perdas auditivas genéticas de padrão dominante (DFNA 1-41) e 30 de padrão recessivo (DFNB 1-30) estão relacionados na Hereditary Hearing Loss Homepage<sup>9</sup>. O fenótipo das DFNB é caracterizado por perda auditiva pré-lingual severa ou profunda, enquanto que a DFNA é usualmente pós-lingual e progressiva. Os genes envolvidos nas PANS codificam uma variedade de proteínas tais como: canais de íons, componentes da matriz extra-celular e proteínas de vesículas sinápticas essenciais para o tráfego de informação inter-celular<sup>2,8</sup>.

### **Perda Auditiva Genética não Síndrômica Autossômica Dominante – DFNA**

Quase todos os genes relacionados à DFNA são caracterizados por perda auditiva pós-lingual e de característica progressiva. Com poucas exceções, as DFNA se iniciam na segunda ou terceira décadas de

vida, permitindo o desenvolvimento normal da linguagem<sup>2</sup>. Em 1992, o primeiro gene relacionado à DFNA (DFNA-1) foi localizado no cromossoma 5 por Leon e colaboradores<sup>6</sup>. O gene HDIA1 é um membro da família das forminas e está envolvido na citocinese e na polaridade celular.

O gene GJB3 codifica a conexina 31 e está alterado na DFNA-2. A conexina 26 (Cx26) está envolvida na DFNA-3. Em 1996, a DFNA-9 foi mapeada no cromossomo 14 e em seguida foi descoberta a mutação responsável por esta PA no gene COCH, o qual é expresso no tecido coclear e vestibular.<sup>10</sup> Este é o único locus dominante associado com problemas vestibulares, e estudos genéticos familiares têm sugerido um possível papel para o COCH gene na doença de Menière.

### **Perda Auditiva Genética Não-Sindrômica Autossômica Recessiva – DFNB**

Em 1994, Guilford et al. descobriram o primeiro locus gênico relacionado à DFNB (DFNB-1) no cromossomo 13 na região q12-13.<sup>10</sup> A importância desta descoberta logo se tornou aparente. Dentro desta região do cromossomo 13, está localizado o gene GJB2 que codifica a proteína Cx26. A Cx26 é um membro de uma família de proteínas de conexão intercelular (*gap-junctions proteins*) relacionadas com o transporte de potássio. Concentrações elevadas de potássio intra-celular é um componente essencial da fisiologia auditiva.<sup>8</sup> A Cx26 é expressa na cóclea de forma marcante, principalmente na região das células não-sensoriais do órgão de Corti. Mutações neste gene têm sido descritas como responsáveis por mais de 50% dos casos de PANS e por 20% de todas as perdas auditivas pré-linguais em países desenvolvidos. Uma mutação simples predomina, 35delG, com uma frequência na população geral de 2 a 4%.<sup>9</sup> Portanto, a incidência desta mutação da Cx26 na população geral é semelhante àquela encontrada na fibrose cística<sup>7,9</sup>. Estes achados têm gerado um crescente interesse relacionado à triagem da mutação 35delG da Cx26 como causa de surdez congênita e este exame se encontra disponível comercialmente no Brasil.

Desde 1994, um número crescente de outras interessantes mutações gênicas tem sido descoberto. Mutações no gene MYO7A, localizado no cromossoma 11, são responsáveis pela DFNB-2. O gene MYO7A é uma miosina não-convencional com expressão restrita no estereocílio do órgão de Corti.<sup>11</sup> Esta proteína estrutural é responsável pela formação de pontes entre o centro da molécula de actina que compõe o estereocílio e suas conexões extra-celulares. Mutações neste gene também são responsáveis pela Síndrome de Usher tipo 1B e DFNA11. Mutações na miosina 15 causam DFNB3 e o gene TECTA, relacionado à membrana tectorial, esta alterada na DFNA21<sup>8</sup>. Todos os genes associados a este tipo de PA estão listados na Hereditary Hearing Loss HomePage.

### **Perda Auditiva Genética Síndrômica**

Cerca de 30% das perdas auditivas genéticas ocorre associada a uma síndrome e aproximadamente 400 síndromes estão associadas com perda auditiva. Frequentemente, a perda auditiva em crianças síndrômicas pode ser condutiva, mista ou neurosensorial. As má-formações embriológicas da orelha também podem estar presentes.

As síndromes de Usher, Pendred, Jervell and Lange-Nielsen e algumas outras também apresentam mutações em genes relacionados à PANS. A Síndrome de Pendred (SP) é uma doença autossômica recessiva caracterizada por surdez neurosensorial e disfunção tireoideana.<sup>12,13</sup> A disfunção tireoideana não está presente ao nascimento e pode se desenvolver no início da puberdade ou da vida adulta. A PA é associada com um aqueduto vestibular alargado, que pode ser demonstrado radiologicamente. O gene PDS, responsável pela SP, codifica uma proteína carreadora de potássio que também se relaciona à DFNB4.

O gene responsável pela Síndrome de Bjonstad (PA congênita e pili-torti) foi mapeado no cromossoma 2 por um time de pesquisadores que incluía um otorrinolaringologista brasileiro.<sup>14</sup>

A Síndrome de Usher tem sido relacionada com mutações em pelo menos 11 diferentes loci.<sup>15</sup> Apresenta três formas clínicas: Tipo I- PA profunda e alterações vestibulares; Tipo II- PA sem alterações vestibulares; Tipo III- PA progressiva e vestibulopatia variável. Esta síndrome autossômica recessiva e altamente heterogênea é causadora de surdez acompanhada de cegueira e é reconhecida como a forma mais severa de déficit sensorial.<sup>4,5,16</sup>

A Síndrome de Waardenburg (PA + alterações do tegumento) apresenta 4 apresentações clínicas (Tipo I- com distopia canthorum, Tipo II: sem distopia canthorum, Tipo III: má-formações dos membros superiores + Tipo I; Tipo IV: doença de Hirschprung + Tipo III). A classificação molecular mostra pelo menos 5 categorias causadas por 3 genes diferentes.<sup>7,16</sup>

Investigações sobre as Síndromes de Usher e de Waardenburg têm demonstrado que estas síndromes representam um espectro de doenças. O entendimento dos defeitos relacionados com a genética molecular destas doenças, e como estes se sobrepõem às mutações causadoras das PANS, promoverão o surgimento de novas possibilidades terapêuticas.

### **Perda Auditiva de Origem Relacionada ao Sexo**

As mutações no cromossoma X causadoras de PA constituem aproximadamente 2% das PA hereditárias. Internacionalmente estas PA são referidas como DFN.<sup>8,9,16</sup> Condições clínicas distintas, síndrômicas ou não, têm sido associadas com a herança ligada ao sexo. A PA pode ser: congênita, neurosensorial progressiva, neurosensorial em altas frequências, neurosensorial condutiva ou PA mista.

A PA ligada ao sexo representa 85% dos casos da Síndrome de Alport.<sup>8,16</sup> Esta síndrome é caracterizada por PA neurossensorial progressiva de várias intensidades associada à glomerulonefrite progressiva e achados oftalmológicos variados.

Mutações no gene DDP (*deafness dystonia peptide*) da DFN1 estão relacionadas à PA, alterações da acuidade visual, distonia, fraturas e retardo mental.<sup>8,9,17</sup>

As PA não sindrômicas DFN2 e DFN4 apresentam PA profunda.<sup>8,16,17</sup> Mutações no gene do fator de transcrição POU3F4, no locus da DFN3, causa PA mista e é associada com fístula peri-linfática durante as cirurgias do estapédio. Portanto, as cirurgias para correção da fixação do estapédio devem ser avaliadas quanto à possibilidade de uma comunicação anormal entre o líquido cérebro-espinhal e a perilinfa.<sup>7,8,16</sup> A DFN6 é caracterizada por PA bilateral em altas frequências que se inicia aos 5-7 anos e progride para PA severa/profunda, atingindo todas as frequências.<sup>8,16,17</sup> Os genes relacionados aos loci das DFN5, DFN7 e DFN8 ainda não foram relatados.<sup>9</sup>

### **Perda Auditiva de Origem Mitocondrial**

A mitocôndria contém sua própria molécula de DNA (mtDNA) disposta em forma circular, e responsável pela codificação de 37 genes.<sup>18</sup> Esses genes estão envolvidos no complexo processo de fosforilação oxidativa e produção de ATP. O DNA mitocondrial é herdado exclusivamente através da mãe e tem um índice de mutação dez vezes maior que o DNA genômico. Os órgãos e tecidos que necessitam de elevado suprimento energético, tais como nervos e músculos, são os mais afetados pelas mutações do DNA mitocondrial. Isto também explica o acometimento da audição como uma consequência das doenças mitocondriais. A associação entre diabetes melito e PA tem sido relacionada com a mutação mitocondrial A3243G.<sup>19</sup> A PA não se manifesta até que a pessoa desenvolva diabetes. Também é muito provável que as mutações mitocondriais estejam relacionadas com a presbiacusia. Pacientes com presbiacusia demonstram um número elevado de mutações do mtDNA nos tecidos auditivos, como exemplo, as mutações nos genes 12S Rna e Trna <sup>(ser)UCN 18,19</sup>

A principal aplicação clínica das mutações mitocondriais é a prevenção da PA causada por aminoglicosídeo. Hu et al., em 1991, relataram que 21,9% da população de mudos em um distrito de Shanghai tinha PA induzida por aminoglicosídeo.<sup>14</sup> Esta é uma significativa causa prevenível de PA e é devida à mutação A1555G do gene 12S rRNA.<sup>16</sup> Esta mutação torna o mtDNA mais semelhante ao DNA bacteriano e, portanto, mais susceptível à ação dos antibióticos.<sup>18</sup> Os médicos podem investigar a história de PA induzida por aminoglicosídeos antes da administração destes antibióticos e considerar a triagem para mutação A1555G em pacientes que deverão se submeter ao uso de aminoglicosídeos. Este exame genético se encontra disponível em nosso país.

O diagnóstico destes problemas é importante para o aconselhamento genético e a triagem para a mutação A1555G é indicada em todas as famílias que apresentam um padrão de PA compatível com transmissão materna.

### **Aconselhamento Genético**

Doenças genéticas são uma importante causa de morbidade e mortalidade. O aconselhamento genético é o processo pelo qual informação e suporte é dado ao paciente com PA e à família nas quais há membros com anomalias congênitas ou doenças genéticas. O aconselhamento genético também é voltado para os indivíduos com alto risco para doenças genéticas.<sup>17</sup> Sessões de aconselhamento genético geralmente duram uma hora ou mais, dependendo da complexidade do caso.

Os testes genéticos agora são uma opção para indivíduos ou famílias com surdez ou PA. Sabe-se que 95% das crianças surdas são nascidas de pais sem problemas auditivos e 31% de casos de surdez esporádica é causada pelas mutações da Cx26. Portanto, é muito importante fornecer a estes pais ou aos pais portadores de PA ou surdez os testes genéticos e as informações relacionadas ao diagnóstico pré-natal, diagnóstico de mutações, status de portador e chances de recorrência.<sup>20</sup>

Um bom exemplo da aplicação clínica relacionada à identificação dos portadores de mutação relacionada à PA é o fato de que 20% de todos os recém-nascidos com surdez serão positivos no teste genético para a mutação do gene da conexina 26 e estas crianças apresentam excelente prognóstico para o implante coclear e intervenções precoces para o desenvolvimento da linguagem.<sup>8,21,22</sup> Contudo, a detecção da mutação da Cox26 não indica que necessariamente ocorra o envolvimento do gene na etiologia da surdez: alguns pacientes surdos apresentam a mutação 35delG em apenas um alelo e em alguns casos apresentam mutações que não são reconhecidamente patológicas.<sup>21,23</sup> Portanto, os otorrinolaringologistas que acompanham crianças surdas precisam estar alertas para estas possibilidades e necessitam cautela na orientação das famílias.

Mutações no gene relacionado à Síndrome de Pendred podem ser triadas quando alterações radiológicas do osso temporal acompanham os casos de PA.<sup>8</sup> Esta triagem laboratorial ainda não está disponível no Brasil.

Teste laboratoriais de genética molecular estão disponíveis, em alguns países, para o diagnóstico das síndromes braquioto renal e Stickler. Testes para as síndromes de Usher e Waardenburg estão disponíveis para propósito de pesquisa.

Alguns autores recomendam que todos os membros das famílias de pacientes que desenvolvam ototoxicidade relacionada ao uso dos aminoglicosídeos deveriam ser testados para a mutação mitocondrial A1555G.<sup>23</sup>

A triagem universal para PA e surdez é impraticável neste momento devido ao grande tamanho de determinados

genes e à contribuição pouco significativa, do ponto de vista epidemiológico, de vários genes nos casos de surdez. Entretanto, o diagnóstico genético acurado é importante para o correto direcionamento do tratamento e do aconselhamento genético. Atualmente, o teste genético está clinicamente disponível no Brasil para um limitado número de genes, mas esta situação se modificará no futuro próximo à medida que as pesquisas nesta área evoluam e que as triagens gênicas laboratoriais mais efetivas sejam desenvolvidas.

### COMENTÁRIOS FINAIS

O sistema auditivo é parte integral do sistema de comunicação de todo ser humano. Na sociedade, a comunicação auricular é predominante e qualquer indivíduo com PA pode se tornar isolado da mesma. A revolução causada pela genética molecular tem causado um enorme impacto no estudo da audição e das suas doenças. Estes avanços proporcionarão um diagnóstico mais acurado, intervenção precoce e propiciarão melhores resultados. À medida que entendemos os fundamentos genéticos e moleculares do sistema auditivo, este conhecimento ajudará no desenvolvimento de novas terapias e até mesmo no reparo do defeito genético.

### ACKNOWLEDGEMENTS

IJK would like to acknowledge The Royal College of Surgeons in Ireland for a surgical traveling fellowship 2001.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Collins F, Morgan MJ, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409(6822):860-921.
2. Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. *Nat Genetics* 1996;14:385-391.
3. Van Laer L, Mc Guirt WT, Yang T, Smith RJH, Van Camp G. Autosomal dominant nonsyndromic hearing impairment. *Amer J of Med Gen* 1999;89:167-164.
4. Corwin JT. Identifying the genes of hearing, deafness, and dysequilibrium. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998;95:12080-12082.
5. Keats BJB, Corey D. The Usher syndromes. *Amer J of Med Gen* 1999;89:158-166.
6. Leon PE, Raventos H, Lynch E, Morrow J, King MC. The gene for an inherited form of deafness maps to chromosome 5q31. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992;89:5181-5184.
7. McKuski V. OMIM- On Line Mendelian Inheritance in Man. World Wide Web URL: <http://ncbi.nlm.nih.org/omim/>
8. Ludman H, Wright T. Diseases of the ear. New York: Oxford University Press; 1998.
9. Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. World Wide Web URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>
10. Guilford P, Ben AS, Blanchard S, Levilliers J, Belkahlia A, Petite C. A non-syndromic form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nature* 1994;6:24-28.
11. Battey JF. A genetic approach to understanding inner ear function. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000;106, 1431-1432.
12. Estivill X, Govea N, Barcelo A, Perello E, Zeviani M, Torroni A. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A155G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Amer J Hum Gen* 1997;62:27-35.
13. Cohn ES, Kelley PM. Clinical phenotype and mutations in connexin 26 (DFNB1/GJB2), the most common cause of childhood hearing loss. *Amer J of Med Gen* 1999;89:130-136.
14. Lubianca J, Lu L, Eavey R, et al. The Bjornstad syndrome (pili torti and sensorineural hearing loss) maps to chromosome 2q 34-35. *Am J Hum Genet* 1998;62:1107-1112.
15. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Qiu WQ, Amos KS, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and nonsyndromic deafness. *Nat Genet* 1993;4:289-294.
16. Kimberling WJ. Hereditary deafness. *Amer J of Med Gen* 1999;89:121-122.
17. Manolis E, Eavey R, Sangwatanaroj S, Halpin C, Rosenbaun H et al. Hereditary postlingual sensorineural hearing loss mapping to chromosome Xq21. *Am J Otol* 1999;20:621-629.
18. Hutchin TP, Cortopassi GA. Mitochondrial defects and hearing loss. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1927-1937.
19. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial mutations and hearing loss: paradigm for mitochondrial genetics. *Amer J Hum Gen* 1998;62:15-19.
20. Brunger JW, Matthews AL, Smith RJH, Robin NH. Genetic testing and genetic counseling for deafness: the future is here. *The Laryngoscope* 2001;111:715-718.
21. Marlin S, Garabédian E, Roger G et al. Connexin 26 gene mutations in congenitally deaf children. *Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg* 2001;127:927-932.
22. Robertson NG, Leonard L, Heller S, Merchant S, Eavey R, Nadol JB et al. Mutations in a novel cochlear gene causes DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nature Gen* 1998;20:299-303.
23. Ghodosian NF. Mitochondrial mutations and hearing loss: paradigm for mitochondrial genetics. *Am J Human Genet* 1998;62:15-19.
24. Everett L, Belyantseva IA, Noben-Trauth K, Cantos R, Wu DK, Green ED. Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Gen* 2001;10:153-161.
25. Hu DN, Qui WQ, Wu BT, Fang LZ, Yan JH et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet* 1991;28:79-83.
26. Jennings CR, Jones NS. Presbycusis. *J of Laryng and Otology* 2001;115:171-178.
27. Steel K, Kros C. A genetic approach to understanding auditory function. *Nature Genetics* 2001;27:143-149.
28. Sundstrom RA, Van Laer L, Van Camp G, Smith RJH. Autosomal recessive non syndromic hearing loss. *Amer J of Med Gen* 1999;89:123-129.