

Głęboki niedosłuch jest jedną z najczęstszych wad wrodzonych występującą z częstością 1-6/1000 noworodków i wiąże się z licznymi konsekwencjami medycznymi i społecznymi. U dzieci wyróżnia się krytyczny okres dla nabycia umiejętności językowych i proces ten jest ściśle związany z możliwością odbierania bodźców słuchowych. W przypadku dzieci z głębokim niedosłuchem prelingwalnym (powstały przed rozwinięciem mowy) najlepszą metodą terapeutyczną jest wszczepienie implantu ślimakowego (ang. cochlear implant; CI), który kompensuje nieprawidłowe działanie ślimaka ucha wewnętrznego i bezpośrednio pobudza drogę słuchową. Zastosowanie CI pełniącego funkcję protezy ślimaka umożliwia dotarcie bodźców słuchowych do mózgu, gdzie ostatecznie analizowane są dźwięki. Wczesne rozpoznanie i szybka interwencja jest kluczowa dla dalszego prawidłowego rozwoju dziecka. Pomimo niewątpliwego postępu naukowego, jak i technologicznego w dziedzinie CI, są grupy osób, które nie odnoszą pełnych korzyści z zastosowanego leczenia. Istnieje więc potrzeba poszukiwania czynników, których znajomość pozwoli na przewidzenie rezultatów stosowania CI, umożliwi spersonalizowanie dalszej opieki medycznej i rehabilitacji pacjenta. Co istotne, u podłoża niedosłuchu prelingwalnego leżą w przeważającej mierze przyczyny genetyczne, które mogą uszkadzać różne elementy układu słuchowego. Z tego względu uważamy, że genetyczne podłoże niedosłuchu stanowi istotny czynnik wpływający na efekty implantowania.

Przypuszczamy, że ważne dla procesu powstawania niedosłuchu, a w dalszej perspektywie także dla efektów stosowania CI są nie tylko główne warianty chorobotwórcze, ale również kumulacja innych wariantów występujących w genach istotnych dla układu słuchowego. Nasza hipoteza zakłada, że efekty implantacji będą zależały od (1) tego, która część układu słuchowego (ucho wewnętrzne vs droga słuchowa) jest zaburzona na skutek obecności mutacji w genach, (2) jak i łącznego obciążenia tymi mutacjami. Celem niniejszego projektu jest zbadanie genetycznego podłoża głębokiego HL u dzieci implantowanych, scharakteryzowanie ich obciążenia mutacyjnego i określenie siły związku pomiędzy całkowitym obciążeniem mutacyjnym a efektami implantowania. Aby zrealizować założenia projektu zgromadzimy próbki DNA od dzieci z głębokim niedosłuchem prelingwalnym, którym wszczepiono CI i wykonamy wysokoprzepustowe analizy genetyczne używając wielogenowego panelu badającego sekwencje wszystkich znanych genów związanych z niedosłuchem a następnie sekwencjonowanie całoeksomowe. To podejście pozwoli nam zidentyfikować główną przyczynę genetyczną niedosłuchu i pozostałe warianty patogenne zlokalizowane w genach istotnych dla funkcjonowania układu słuchowego, nazywanych łącznie obciążeniem mutacyjnym. W kolejnym etapie badania wyodrębnimy warianty ważne dla ucha wewnętrznego, drogi słuchowej, jak również obu tych elementów układu słuchowego. W końcowym etapie zostanie zbadana siła związku całkowitego obciążenia mutacyjnego z efektami stosowania CI.

Nasze innowacyjne spojrzenie na genetyczne podłoże niedosłuchu uwzględniające nie tylko główną przyczynę, ale również całkowite obciążenie mutacyjne w genach powiązanych z niedosłuchem, pozwoli na pierwszą tak kompleksową charakterystykę genetycznych przyczyn głębokiego niedosłuchu. Analiza uzyskanych wyników może zmienić obecne postrzeganie niedosłuchu jako choroby monogenowej oraz lepiej poznać funkcjonowanie układu słuchowego. Kompleksowe poznanie podłoża genetycznego niedosłuchu pozwoli u kolejnych pacjentów lepiej przewidzieć efekty implantacji a w przyszłości dostosować opiekę pooperacyjną i rehabilitację do indywidualnych potrzeb pacjenta.