

1. Genetikai eredetű nagyothallások

Minden 1/1000 gyermeknek prelingualis, azaz a beszédfejlődés előtt kezdődő NH-a van, melynek hátterében kb. 60%-ban genetikai defektus áll. Az öröklődő NH egy heterogén betegség, melyen belül a leggyakoribb öröklődési forma a nem szindrómás autoszómális recesszív. A gap junction proteint (Connexin 26) kódoló *GJB2* génben történt mutációk a felelősek leginkább a familiárisan és a sporadikusan prelingualisan fellépő veleszületett NH-ért Európában.

2002-2005 közti időben 545 személyt vizsgáltunk meg a Cx26 génre. Ez a számadat bizonyos esetekben tartalmazza a nagyothalló gyermek halló szüleinek a génvizsgálatát is. Összességében elmondható, hogy a familiáris esetek 74%-ban a *GJB2* génben mutáció volt kimutatható. Ezen belül a leggyakoribb a 35delG deléció volt, melynek allélgyakorisága 55,2%-t mutatott. A sporadikus esetekben a *GJB2* gén érintettség 45,8%, illetve a 35delG allélgyakorisága 34,8% volt. A *GJB2* génben a következő mutációk voltak még kimutathatók: p.S19T, p.W24X, p.V27I, p.V37I, p.A40A, p.E47X, p.M34T, p.G59V, p.R127H, p.E129K, p.A149T, p.V153I, c.167delT. A kontroll csoportban, amely 500 random módon kiválasztott személyből állt, a 35delG mutáció 24 esetben volt detektálható (4,8%). A betegek 5,6%-ban p.R127H, míg 3,8%-ban p.W24X genetikai eltérést tudtunk kimutatni. Ezeknek a mutációknak a hordozási gyakorisága egészségesekben 2% ill. 2,8% volt. A *GJB2* homozigóta ill. compound heterozigóta személyek fenotípusát tekintve nagyon alacsony számban volt kimutatható kis fokú nagyothalló (2,7%), ezzel szemben az esetek több mint 80%-ban a halláskárosodás nagyfokú ill. a siketséggel határos volt (>70dB).

Kimutatták, hogy különböző connexin fehérjék együtt is képesek gap junction-t képezni. A cochleában Connexin 26 (Cx26), Cx30, Cx31, Cx43 fehérjék is expresszálódnak. Ezek génjében lévő heterozigóta mutációk hatása akkumulálódik és együtt digénes öröklődésű nagyothalláshoz vezetnek. Ezért 47 *GJB2* heterozigóta (c.35delG, p.V27I, p.G59V, p.R127H or p.E129K) veleszületett nagyothalló személynél a *GJB2* gén 5' nem kódoló szakaszát, továbbá a *GJB3*, *GJB6* gént analizáltuk. 2 esetben a *GJB6* génben egy 309kb-i deléció volt kimutatható [$\Delta(GJB6-D13S1830)$]. *GJB3* génben nem volt patológiás mutáció, csak aminosav cserével nem járó nukleotidcsere (c.357C>T, c.798C>T) (8-10%), valamint egy esetben pR32W polimorfizmus. Viszont a *GJB2* gén nem kódoló exonjának ill. a promóter régióinak a vizsgálata során 23,4%-ban ismert patogén mutáció (-3170G>A) volt detektálható. Eredményeink igazolják a *GJB2* gén vizsgálatának fontosságát az ismeretlen eredetű, prelingualis, percepciós típusú nagyothallók esetében.

A *WFS1* gént tartalmazó, 4p16 kromoszóma régióhoz kapcsolódó DFNA6/14 lokusz egyike a mély frekvenciatartományt érintő percepció NH-ért (< 2000 Hz) felelős lokuszoknak. Egy öt generációs nagyothalló család tagjainak kapcsoltság analízise során kiderült, hogy a DFNA6/14 lokusz öröklődése szoros kapcsoltságot mutat a fenotípussal. A család minden egyes nagyothalló személyének *WFS1* génjében T699M misszensz domináns mutációt identifikáltunk, mely az egészségesekben nem volt detektálható. Egy nagyothalló és két normál halló esetben további mutáció (R818C) volt azonosítható, melyről feltételezzük, hogy polimorfizmus. A T699M érintettek fenotípusa nem szindrómás, posztlingualis kezdetű, percepció típusú, kétoldali, mély frekvenciákat érintő NH mutat lassú progresszióval.

A DFNA10 lokuszon lévő *EYA4* génben történt mutáció dominánsan öröklődő, posztlingualis kezdetű, percepció NH okoz progresszióval. Az *EYA4* fontos szerepet játszik az embriogenezisben és az apoptózisban. Egy négy generációs nagyothalló család kapcsoltság analízise során kapcsolat volt kimutatható a 6q23 kromoszómához. Az érintettek *EYA4* génjében négy nukleotid inszerciója (15558insTTTG) kereteltolódáshoz és így a 379. pozícióban időelőtti stop kodonhoz vezetett. Ez a mutáció volt az addig leírt harmadik genetikai eltérés az *EYA4* génben.

2. Az otosclerosis etiopathomechanizmusa és diagnosztikája

Vizsgálataink során bizonyítottuk hogy az otosclerosis kanyaróvírus által okozott gyulladós betegség. A stapes fixációval járó, nagyothallást okozó, kórképek egy jelentős hányada (1/3-a) azonban nem otosclerosis. Az otosclerosisos stapes fixáció jelentősen fokozott TNF-alfa expresszióval jellemezhető, melynek mértéke függ az otosclerosis szövettani aktivitásától. A nem otosclerosisos stapes ankylosis nem eredményez változást a TNF-alfa illetve egyéb gyulladós cytokinek expressziójában. Az otosclerosis szövettani aktivitása, a tünetek első megjelenésétől eltelt idő, a TNF-alfa expresszió valamint az audiológiai módszerekkel kifejezett aktivitás között igen szoros párhuzam figyelhető meg. A stapes fixáció eredményeképpen létrejött vezetési halláscsökkenés nem egységes kórkép, két fő csoportra osztható: otosclerosis és pseudo-otosclerosis. A pseudo-otosclerosis heterogén kórfolyamatok gyűjtőcsoportja, melyek patológiai alapját nem gyulladós, degeneratív folyamatok képezik. Az otosclerosis a folyamat aktivitásától függetlenül igen alacsony, néha kimutathatatlan kanyaróvírus ellenes szérum IgG szinttel jár, amely alkalmas a betegség preoperatív diagnózisára is.

3. Modell kísérletek a percepció nagyothallás in vitro vizsgálatára

Korábbi matematikai modellek arra mutatnak, hogy a külső szőrsejtek mechanikai tulajdonságai, elsősorban az oldalfal merevségi mutatója, szorosan képes befolyásolni a sejt élettani működését. Munkánk során a külső szőrsejtek oldalfalának merevségi viszonyainak feltérképezése mellett elsőként sikerült bizonyítunk, hogy létezik egy összetett szabályozó rendszer, mely képes dinamikusan változtatni a külső szőrsejtek oldalfalának merevségi mutatóját. A folyamat modellezése kapcsán sikerült kimutatnunk, hogy ez a szabályozó rendszer két részből áll: egy mechanikai behatásra aktiválódó, a belsőfül efferens beidegzése által szabályozott és egy ettől független, feltehetően metabolikus úton irányított folyamatból. További munkánk során elsőként sikerült kísérletesen igazolnunk, hogy külső szőrsejtek oldalfalának merevségváltozása - a korábbi modellnek megfelelően - képes befolyásolni a sejt hallásélettani funkcióját. Ugyanakkor a mérési eredményeink rámutattak arra, hogy a korábbi modellszámítások korrekcióra szorulnak, ennek megfelelően azokat kiegészítő modellszámításokkal korrigáltuk.

Tengerimalac belsőfül receptorsejtjeinek intracellularis calcium homeosztázisát, az egyik legfontosabb ingerülátívő anyag, az ATP hatásmechanizmusát és a sejteken kimutatható kálium áram karakterizálását végeztük el. Megmértük a külső szőrsejtek és a Deiters sejtek nyugalmi calcium szintjét immunfluoreszcens technikával, monoklonalis antitestek felhasználásával kimutattuk ezen sejtek sejtmembránjában elhelyezkedő purinerg receptorok altípusait és ezek eloszlását. Zaj hatására ezen receptorok eloszlása, a membránban történő expressziója megváltozott, ennek következtében ATP adásakor az egyébként megemelkedett intracellularis nyugalmi calcium szint nem nőtt olyan mértékben. Mindezen változások hatással voltak a sejtfa merevségére és a sejtek elektromotilitására, mely hozzájárul a zaj hatására létrejövő idegi típusú halláscsökkenés kialakulásához. Ezen vizsgálatok távolabbi célja a zajártalom sejtszintű hátterének megismerésén túl, ezen sejtszintű folyamatok befolyásolása révén a zajártalom csökkentése vagy kivédése. A Deiters sejtek kálium áramának vizsgálata a belső fül kálium homeosztázis vizsgálatának részét képezi. A kálium homeosztázis felborulása a hallás csökkenéséhez vezet.