

# Новое поколение методов скрининга слуха новорожденных

Cynthia C. Morton, PhD, FFACMG

Brigham and Women's Hospital

Медицинский факультет Гарварда

Broad Institute Массачусетского технологического института и  
Гарварда

Университет Манчестера

Harvard Medical School  
Center for Hereditary Deafness



Manchester Centre for  
Audiology and Deafness (ManCAD)

# Новое поколение методов диагностики нарушений слуха и скрининга слуха новорожденных

- Почему генетическое обследование играет важную роль в диагностике нарушений слуха?
- Каково современное состояние генетических методов диагностики нарушений слуха?
- Каково состояние всеобщего скрининга слуха новорожденных?
- Каково будущее диагностики и скрининга?

Как мы это делаем... и делаем ли мы это правильно?



# Тугоухость на протяжении жизни

**Наиболее распространенная сенсорная патология человека**, ведущая к отставанию речезыкового развития, проблемам в школе, на работе и во взаимоотношениях, а также изоляции и депрессии у пожилых людей, обладающая критическим временем абилитации в течение нескольких первых месяцев жизни

## Новорожденные и дети (в США)

- Около 3 новорожденных из 1000 рождаются со стойкой тугоухостью
- Один из наиболее распространенных врожденных дефектов в Соединенных Штатах
- Большинство глухих и слабослышащих детей рождаются в семьях, не сталкивавшихся ранее с этой проблемой
  - Более 90% детей двух глухих родителей не имеют нарушений слуха, что еще раз подчеркивает беспрецедентную гетерогенность этиологии (генетика, окружающая среда, взаимодействие генетики с окружающей средой)\*
- Около 50% детей с нарушенным слухом рождаются в семьях, принадлежащих к расовым/этническим меньшинствам
- Примерно у 1 из 2 детей нарушение слуха обусловлено генетическими причинами
- Примерно у 1 из 4 детей нарушение слуха связано с инфекционными заболеваниями матери во время беременности, родовыми осложнениями и травмами головы
- Нарушение слуха встречается примерно у 1 из 100 детей школьного возраста → 2,5 млн. (5,4%) детей с малой или односторонней тугоухостью

\* Странная цифра. Не исключено, что я неправильно понял автора.

# Тугоухость на протяжении жизни

## Возрастная тугоухость

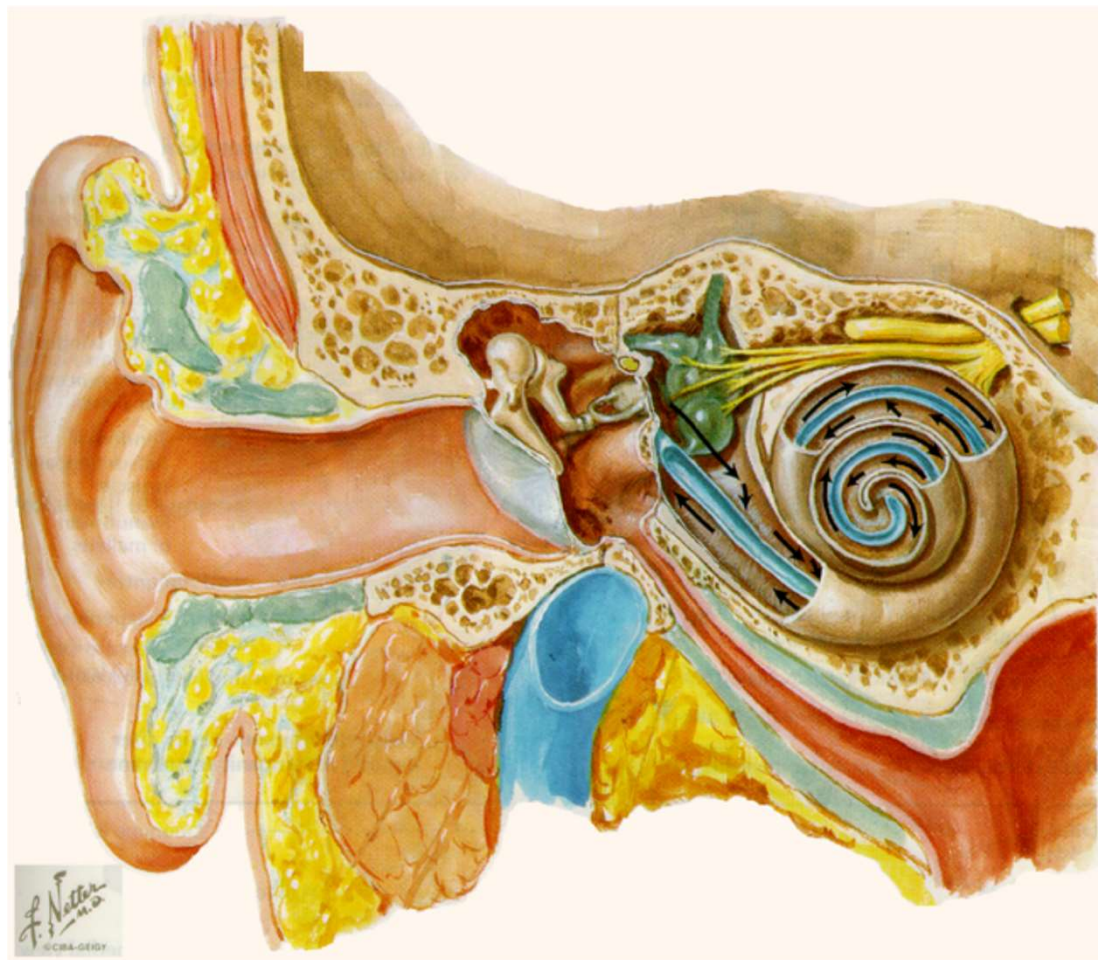
- Примерно у 1 из 3 людей в возрасте старше 65 лет наблюдается нарушение слуха, достаточное для ухудшения восприятия речи
- К 2030 году более 20% населения США будет старше 76 лет (Бюро переписи населения США)
- Чаще встречается у мужчин, чем у женщин
- Сложная взаимосвязь с генетическими факторами и условиями окружающей среды, влияющими на начало тугоухости и ее прогрессирование
- Слабое понимание молекулярных основ

## Тем не менее...

- Новые методы генетических исследований, подкрепленные данными о геноме человека (например, проект GWAS), позволяют надеяться на возможность расшифровки факторов, связанных с возрастной тугоухостью

## Типы тугоухости

- Односторонняя
- Двусторонняя
- Кондуктивная
  - Наружное ухо
  - Среднее ухо
- Сенсоневральная
  - Внутреннее ухо
- Малая
- Умеренная
- Глубокая
- Стабильная
- Прогрессирующая
- Синдромная
- Несиндромная



# Гетерогенные причины тугоухости

## Факторы окружающей среды

Лекарственные препараты

Шум

Травмы

Инфекции

Неправильное питание

## Генетическая тугоухость

### Синдромная (~30%)

Alport, BOR, CHARGE, JLN, Norrie, Pendred, Perrault, SBckler, Treacher Collins, Usher, Waardenburg, Wolfram

### Несиндромная (~70%)

Аутосомно-доминантная (DFNA, 22%)

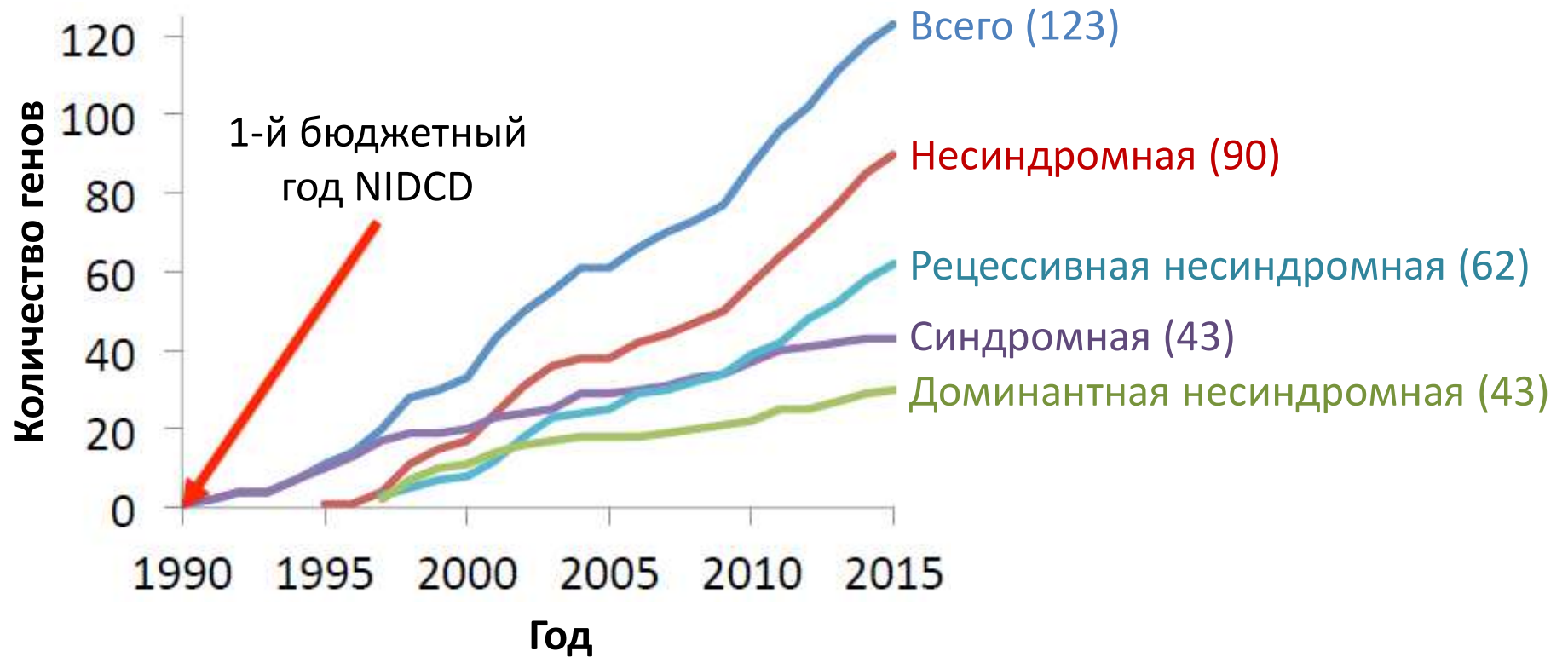
Аутосомно-рецессивная (DFNB, 77%)

X-хромосомная (DFNX, 1%)

Y-хромосомная (DFNY)

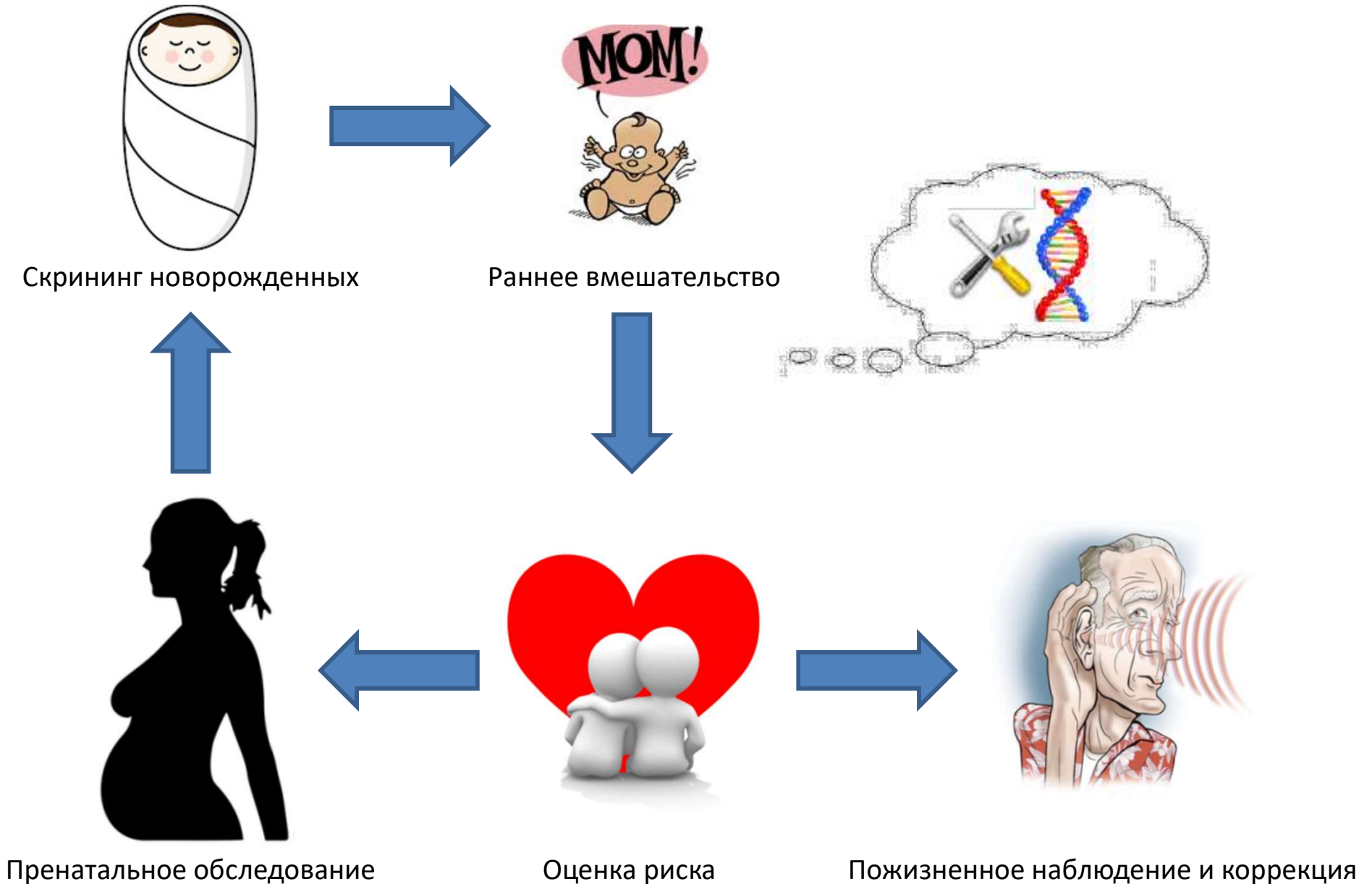
Митохондриальная

# Известные гены тугоухости





# Клиническая пригодность генетического обследования

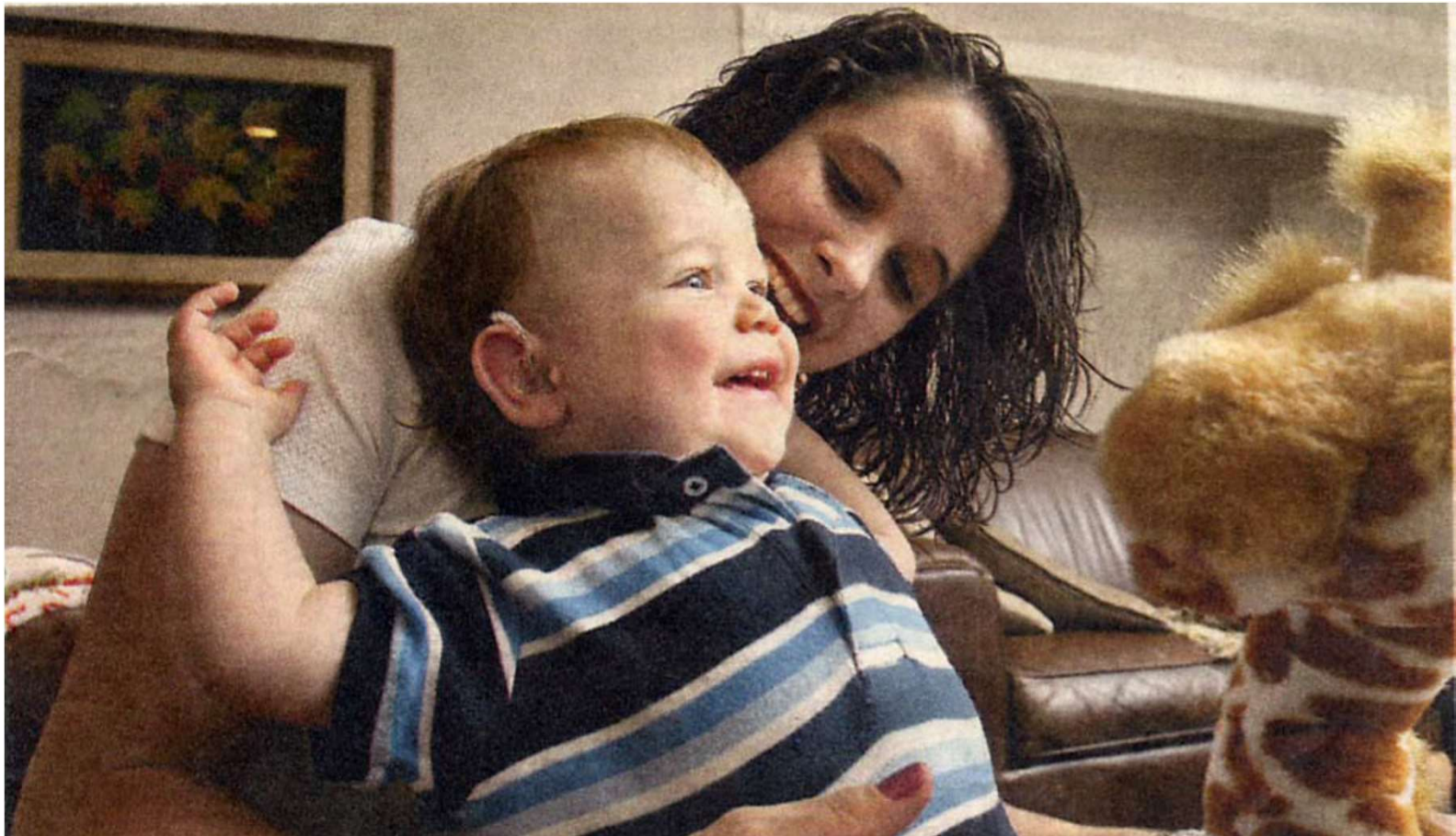




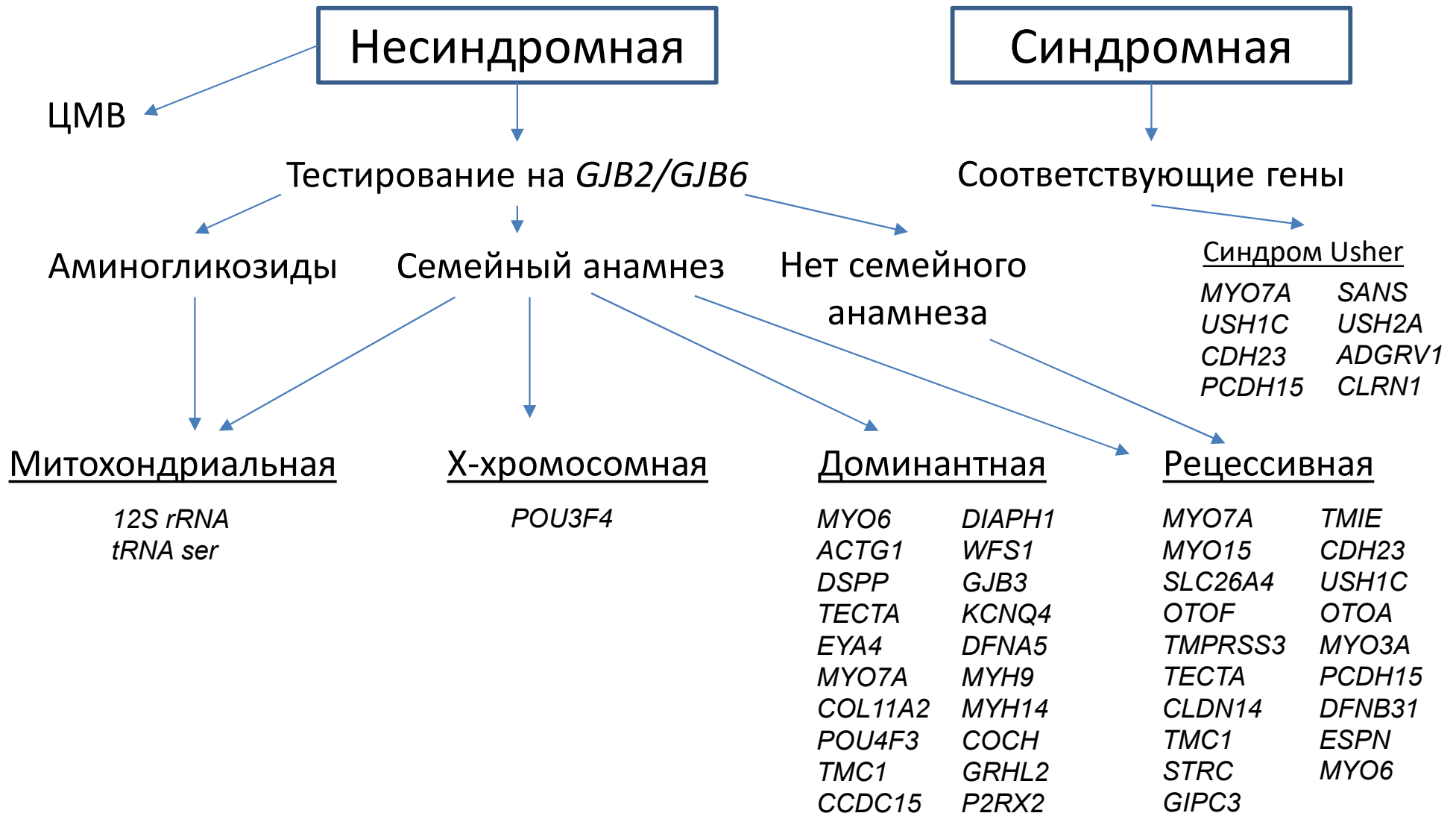
# Меню генетических исследований расширяется: кому доверить выбор?

*The New York Times*

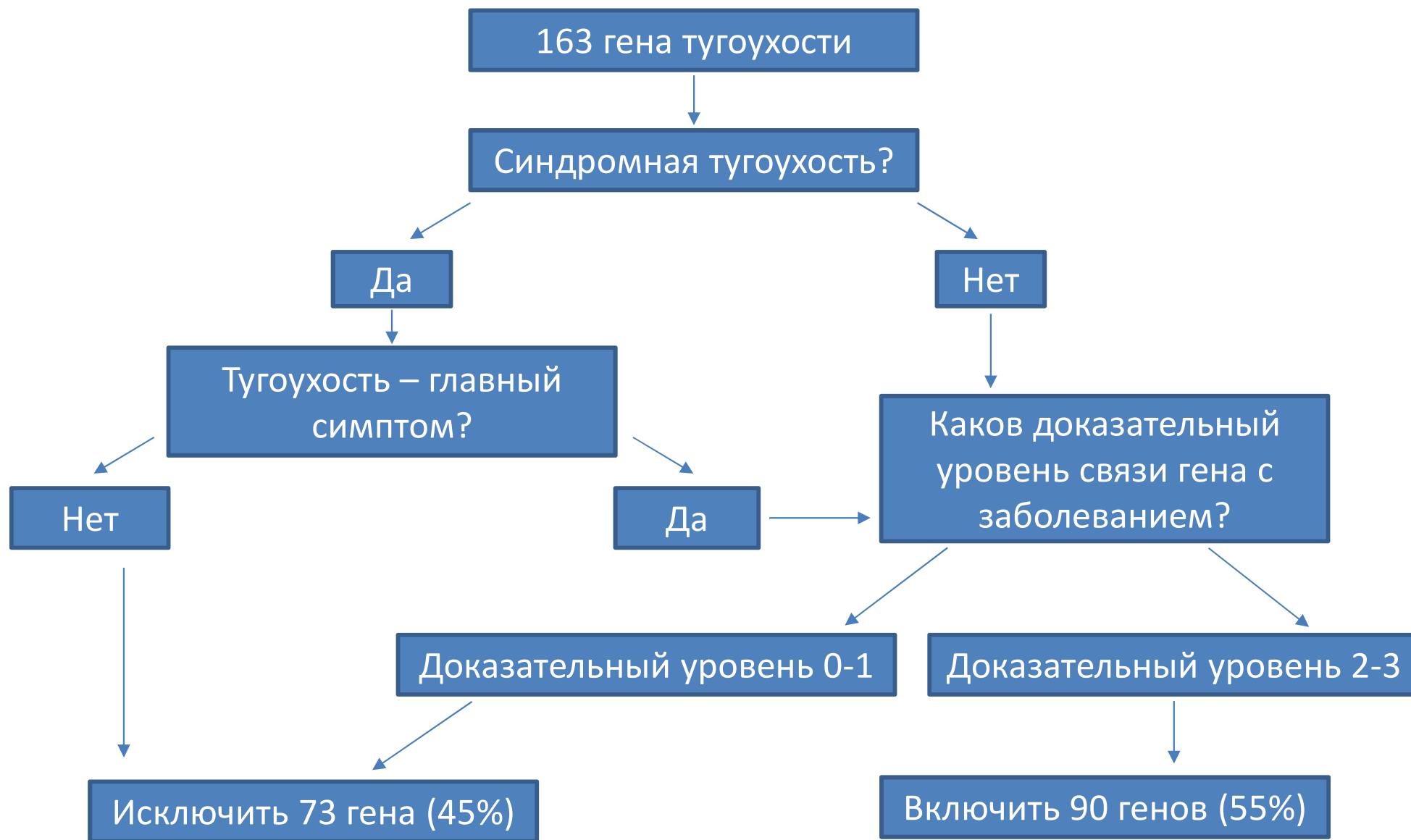
Среда, 21 июля 2004 г.



# Протокол генетического скрининга слуха



# Критерии включения в тест генов несиндромной или «очевидно» несиндромной тугоухости



<b>ACTG1</b>	<b>GPSM2</b>	<b>OTOG</b>
<b>ATP6V1</b>	<b>GRHL2</b>	<b>OTOGL</b>
<b>BSND</b>	<b>GRXCR1</b>	<b>P2RX2</b>
<b>CATSPER2</b>	<b>HGF</b>	<b>POU3F4</b>
<b>CACNA1D</b>	<b>ILDR1</b>	<b>POU4F3</b>
<b>CCDC50</b>	<b>KARS</b>	<b>PRPS1</b>
<b>CEACAM16</b>	<b>KCNQ4</b>	<b>RDX</b>
<b>CLDN14</b>	<b>LHFPL5</b>	<b>SERPINB6</b>
<b>COCH</b>	<b>LOXHD1</b>	<b>SLC17A8</b>
<b>COL11A2</b>	<b>LRTOMT</b>	<b>SMPX</b>
<b>CRYM</b>	<b>MARVELD2</b>	<b>STRC</b>
<b>DFNA5</b>	<b>MIR96</b>	<b>SYNE4</b>
<b>DIABLO</b>	<b>MSRB3</b>	<b>TBC1D24</b>
<b>DFNA5</b>	<b>MTRNR1</b>	<b>TECTA</b>
<b>DIAPH1</b>	<b>MTTS1</b>	<b>TIMM8A</b>
<b>ESPN</b>	<b>MYH14</b>	<b>TMC1</b>
<b>ESRRB</b>	<b>MYH9</b>	<b>TMIE</b>
<b>EYA4</b>	<b>MYO15A</b>	<b>TMPRSS3</b>
<b>GIPC3</b>	<b>MYO3A</b>	<b>TPRN</b>
<b>GJB2</b>	<b>MYO6</b>	<b>TRIOBP</b>
<b>GJB6</b>	<b>OTOF</b>	<b>TPSPEAR</b>

<b>ADGRV1</b>	
<b>CDH23</b>	
<b>CIB2</b>	
<b>CLRN1</b>	
<b>DFNB31</b>	
<b>HARS</b>	Usher
<b>MYO7A</b>	
<b>PCDH15</b>	
<b>USH1C</b>	
<b>USH1G</b>	
<b>USH2A</b>	
<b>SLC26A4</b>	Pendred
<b>OTOA</b>	AN*
<b>DFNB59</b>	
<b>CLPP</b>	
<b>HARS2</b>	Perrault
<b>HSD17B4</b>	
<b>LARS2</b>	
<b>KCNE1</b>	JLNS
<b>KCNQ1</b>	

## OtoGenome

<b>EDN3</b>	
<b>EDNRB</b>	
<b>MITF</b>	Waardenburg
<b>PAX3</b>	
<b>SNAI2</b>	
<b>SOX10</b>	
<b>EYA1</b>	BOR
<b>SIX1</b>	
<b>WFS1</b>	Wolfram
<b>CATSPER2</b>	DIS

Существуют подгруппы (Usher, Waardenburg, BOR, JLNS, Pendred, слуховая нейропатия, WFS1, Mito, и т.д.)

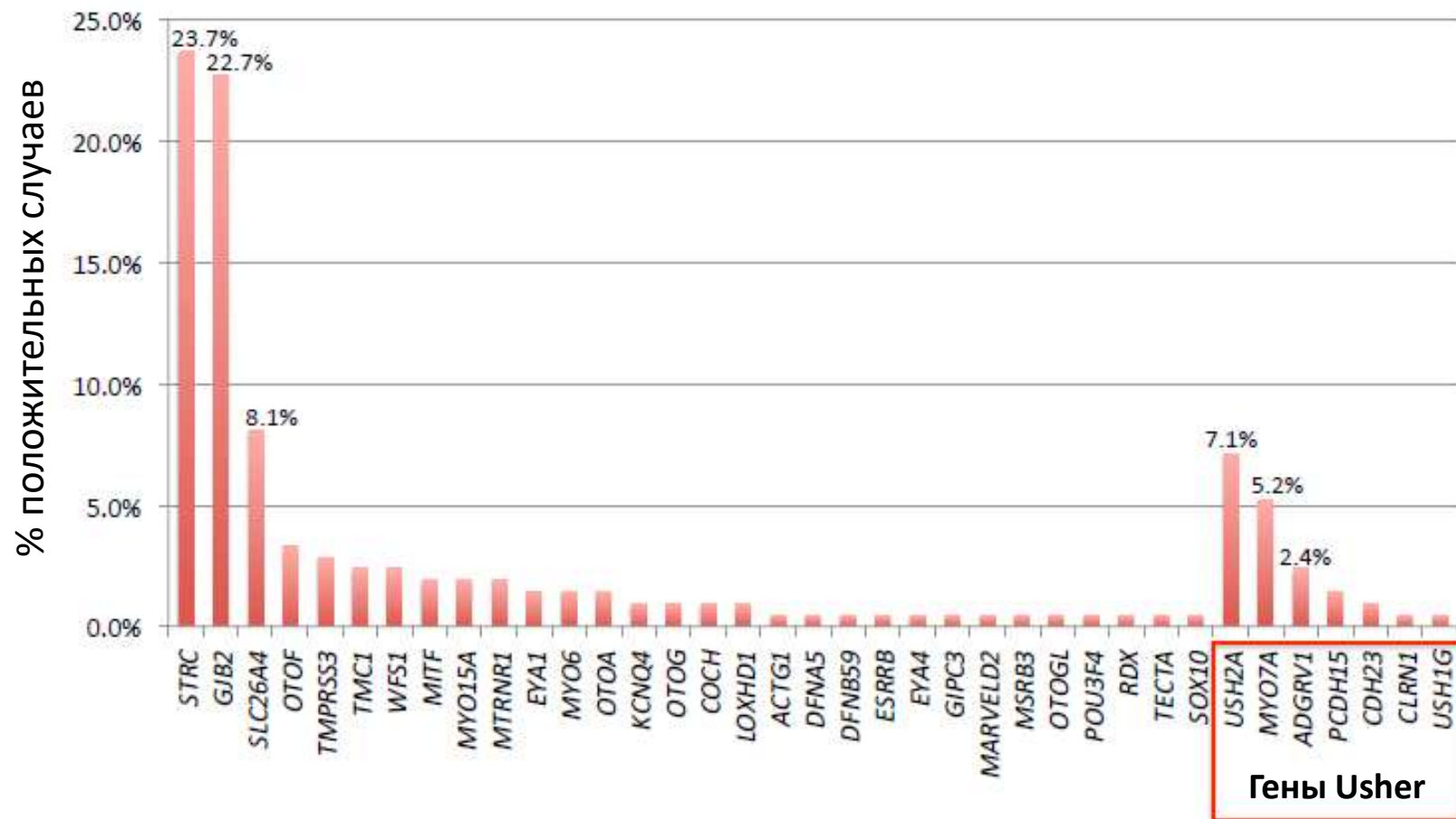
\*AN = слуховая нейропатия

# Частота обнаружения OtoGenome (n = 959)



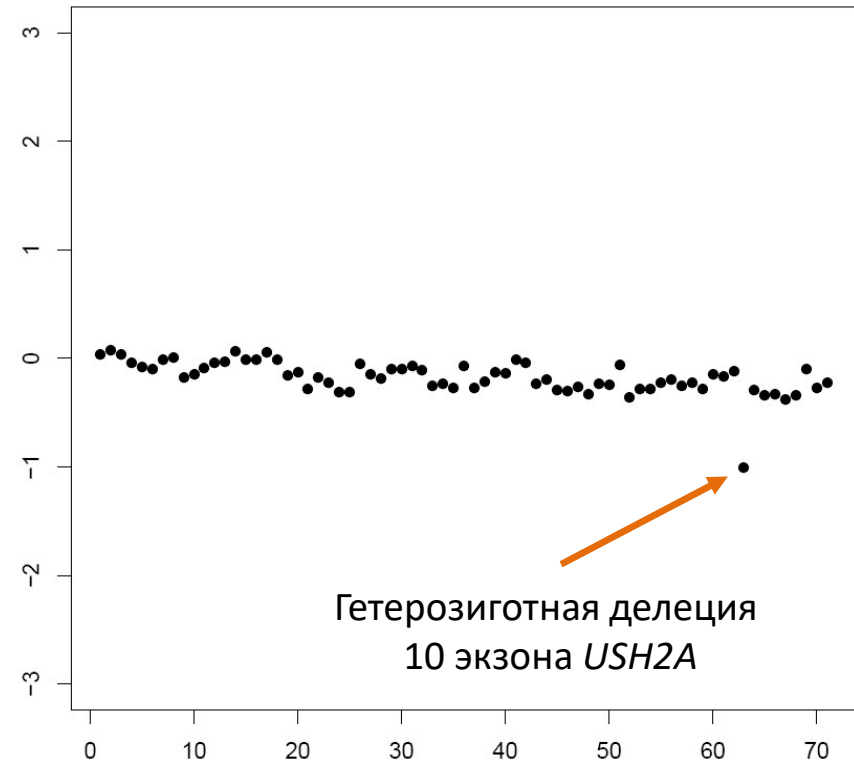
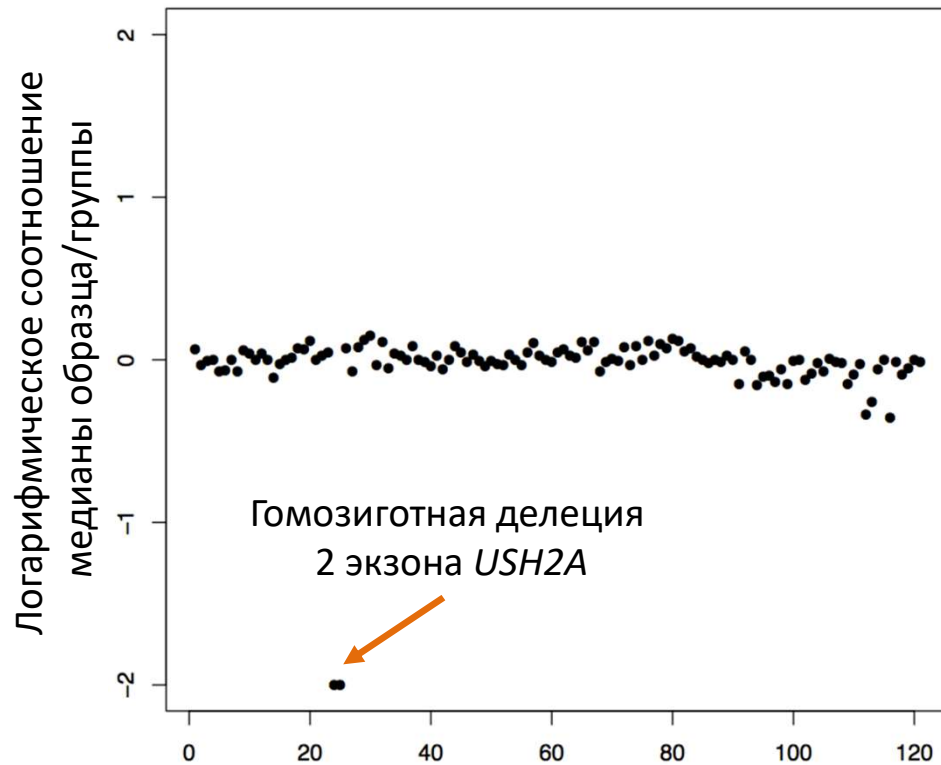
- Тугоухость, связанная с *GJB2*, исключена в большинстве случаев
- Примерно в 7% случаев обнаружены патогенные варианты генов Usher; большинство обследованных не подозревали о риске развития пигментного ретинита

# Генетическая этиология в 218 случаях положительного OtoGenome





# Делеции, обнаруженные с помощью NGS (секвенирование следующего поколения)



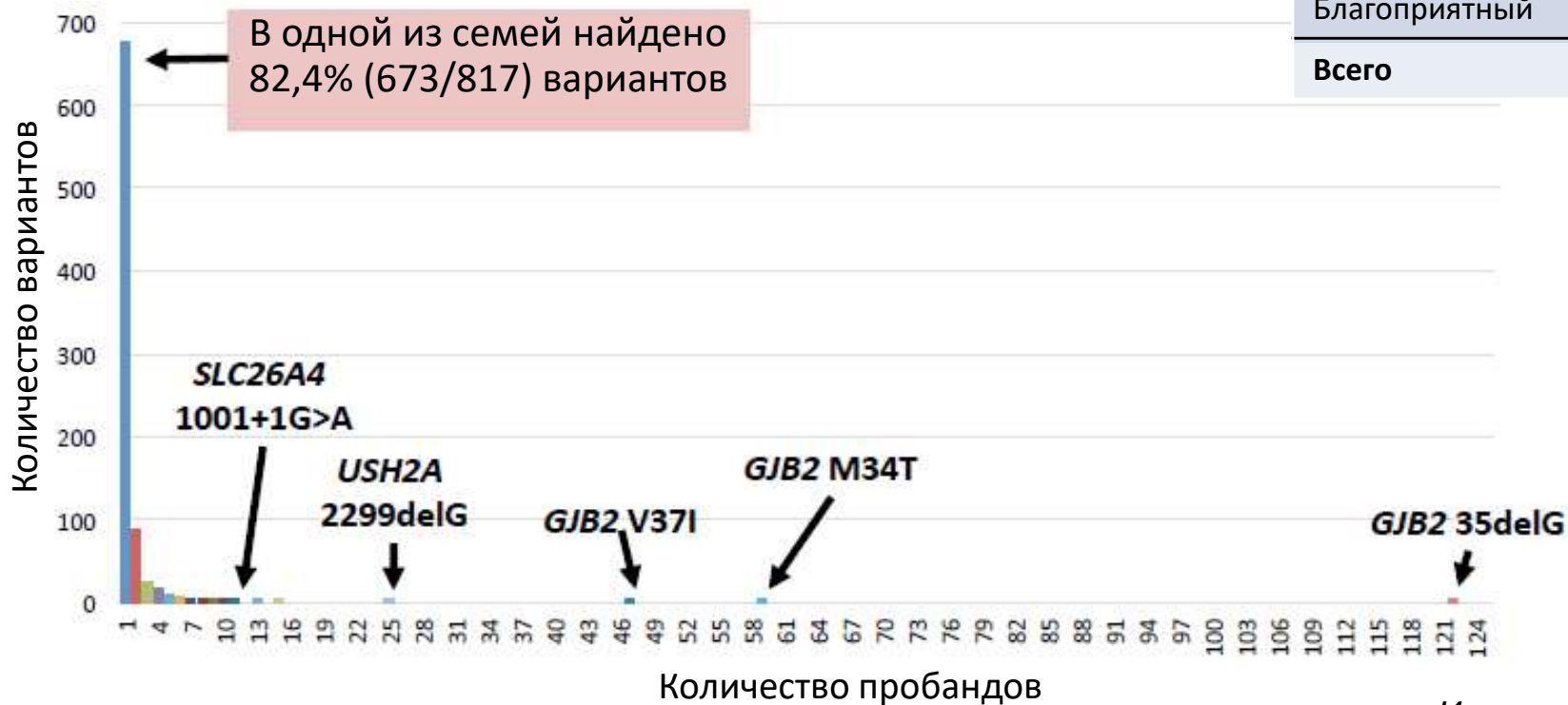


# Варианты тугоухости в более, чем 2000 случаях

## Тесты выполнены в Лаборатории молекулярной медицины

Классификация вариантов	
Патогенный	223
Вероятно патогенный	121
Неизвестной значимости	462
Вероятно благоприятный	580
Благоприятный	899
<b>Всего</b>	<b>2285</b>

817 вариантов



# Тесты секвенирования нового поколения

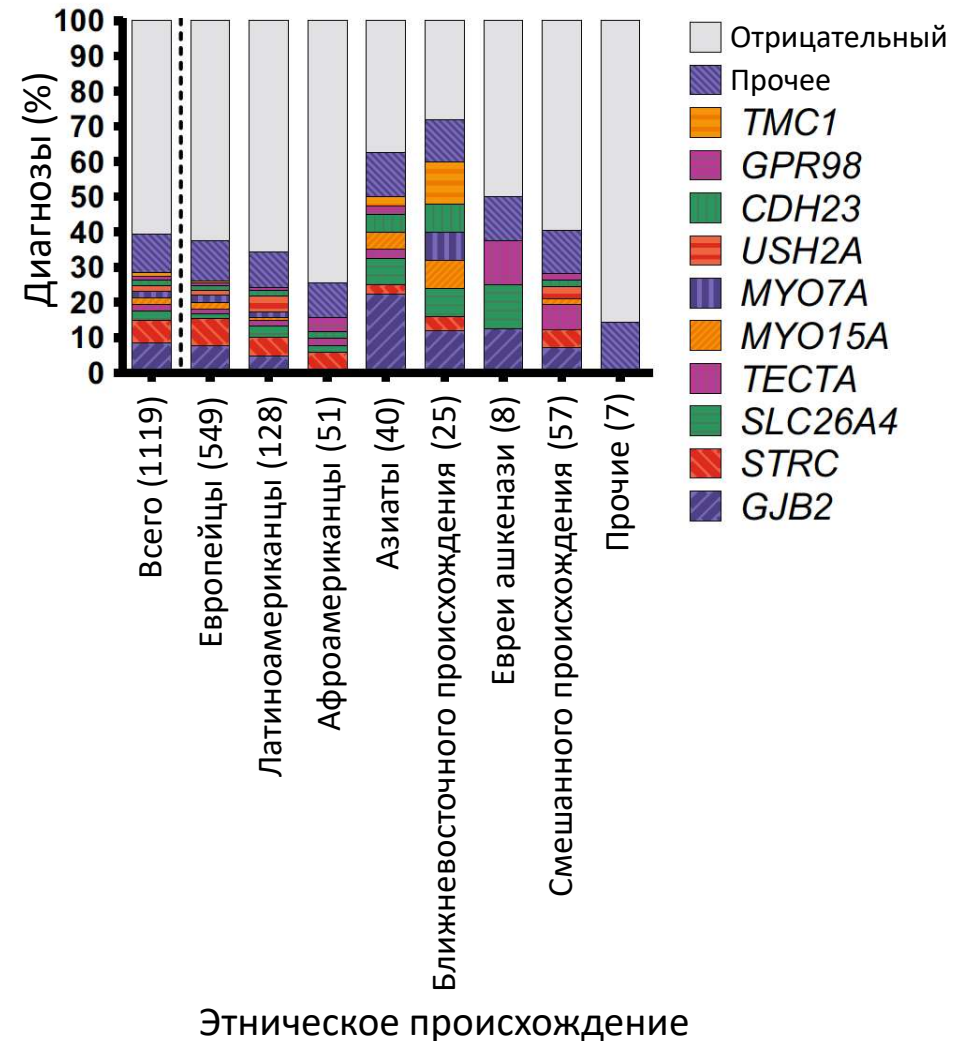
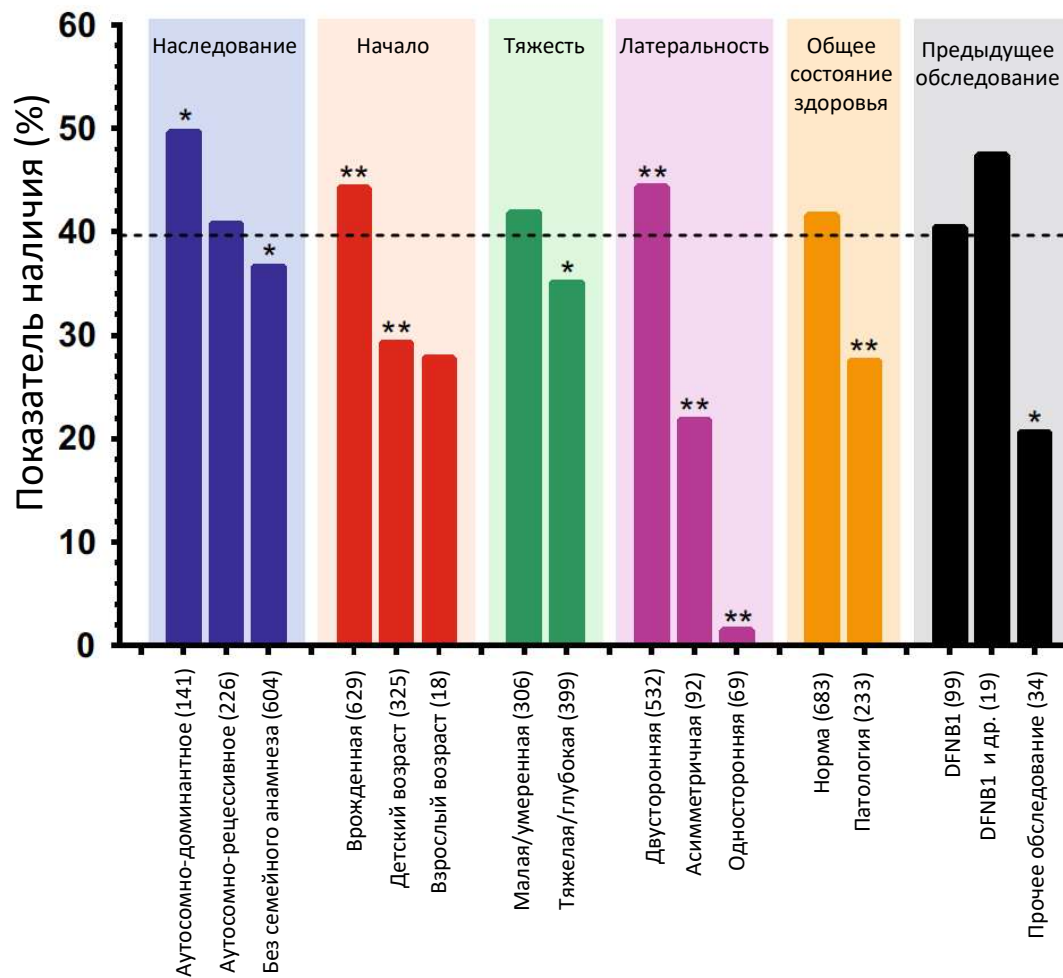


Группа	Учреждение	Гены	Диагностическая ценность	Захват	Секвенирование
Belgium	U Antwerp	79	25-30%	TruSeq	Illumina
CUHK-HL	CUHK	252	57%	SureSelect	Illumina
Israel-MidEast	Tel Aviv	246	56%	SureSelect	Illumina
Italy+Qatar	U Trieste	96	33%	AmpliSeq	Ion PGM
Japan	Shinshu U	63	30%	AmpliSeq	IonTorrent
KFSH&RC	KFSH	90	54%	AmpliSeq	Ion PGM
Medical Exome	Ege U	102/2761	72.4%	TruSight	Illumina
MiamiOtoGenes	U Miami	146	50%	SureSelect	Illumina
OtoGenetics	Commercial	131	42-52%	NimbleGen	Illumina
<b>OtoGenome</b>	<b>LMM/Harvard</b>	<b>87</b>	<b>23%</b>	<b>SureSelect</b>	<b>Illumina</b>
OtoSCOPE	MORL/U Iowa	89	39%	SureSelect	Illumina
Syndromic	U Brasilia	52	10%	AmpliSeq	Ion PGM
TRS-204	Seoul National	204	55%	?	Illumina
Whole Exome	Rotterdam	120/20k	70%	?	?

# Причины различной диагностической ценности

- Включение или исключение *GJB2*-положительных пациентов
- Строгость классификации и интерпретации варианта
- Небольшой размер выборки в некоторых исследованиях
- Семейный анамнез / симплекс или мультиплекс
- Конкретные клинические признаки
- Этническая принадлежность (кровное родство, наличие данных о народонаселении)

# Факторы, влияющие на диагностическую ценность



# Скрининг слуха новорожденных

- Стандартная процедура в США; более 98% новорожденных проходят скрининг до выписки из роддома
- По официальным данным, ~1,6% детей не проходят окончательный скрининг слуха
- ~45% детей, не прошедших скрининг, потеряны для дальнейшего наблюдения и документированной диагностики
- Распространенность документированного нарушения слуха ~1,4 на 1000 детей, прошедших скрининг
- ~88% детей, направленных на повторное обследование по Программе раннего обнаружения нарушений слуха и раннего вмешательства (EHDI), доходят до повторного обследования
- Приблизительно в 50% штатов законодательно закреплено покрытие расходов на раннее вмешательство по поводу малой или односторонней тугоухости
- Два общепринятых метода скрининга: отоакустическая эмиссия (ОАЭ) и слуховые стволомозговые потенциалы (КСВП); направлены на выявление нарушений слуха в частотном диапазоне, важном для распознавания речи



# DID YOU HEAR?

98%

of newborns in the U.S. are screened for hearing loss before they leave the hospital.

Research improves the quality of life of people with hearing loss, starting with the day they are born.

Biomedical discoveries supported by the National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD) laid the foundation for states to take action to ensure children are screened and treated early for hearing loss.



NIDCD research demonstrates the need for both newborn hearing screening and early intervention, which is crucial for speech and language development.



NIDCD research leads to two gold-standard tests for hearing loss in infants.



NIDCD research finds genetic causes of profound hearing loss and deafness, which account for more than half of all cases.



NIDCD research explores intervention strategies for children with hearing loss.



NIDCD research develops and improves technology for hearing devices such as hearing aids and cochlear implants.



NIDCD research reveals the basic mechanisms of how we hear.

## DID YOU KNOW?

12,000 babies are born deaf or hard of hearing each year in the United States.

MedlinePlus  
Magazine Fall 2013

[www.medlineplus.gov](http://www.medlineplus.gov)

Согласно закону 100-553 от 28.10.88, авторизованным учреждением назначен NIDCD (Национальный институт глухоты и других коммуникационных расстройств)



Сегодня



98% of newborns are screened for hearing loss before they leave the hospital.

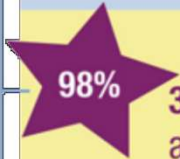


Early interventions and treatments (hearing aids, cochlear implants, sign language, cued speech).



Better speech, language, social skills, job opportunities, less need for costly state-run programs.

2010



98% 3.8 million newborns are screened annually.

2010



President Obama signs the **Early Hearing Detection and Intervention Act of 2010**, expanding funding to include diagnostic services.

1999



President Clinton signs the **Newborn and Infant Hearing Screening and Intervention Act**, authorizing support for statewide screening programs.

1997



The NIH convenes an expert panel, which **recommends standard newborn hearing screening methods** for state programs.

1993



At an NIH consensus conference, **experts endorse universal newborn hearing screening.**

1993



About **1 in 10 newborns** are screened for hearing loss.

До 1993



**Only newborns at high risk are screened**, which misses 50% of children who are eventually diagnosed with severe hearing impairments.



**Only 8% of babies** with congenital hearing loss are diagnosed by their first birthday.



**47% of children** with congenital hearing loss are not diagnosed until their third birthday or later.

MedlinePlus  
Magazine Fall 2013

[www.medlineplus.gov](http://www.medlineplus.gov)

## Скрининг слуха новорожденных нового поколения: парадигма расширенного генетического скрининга

- Точное знание диагноза – основа точной медицины.
- Наследственные нарушения слуха характеризуются чрезвычайной генетической гетерогенностью и предоставляют возможность моделирования сочетанных генетических нарушений в контексте сотен единичных генных дефектов.

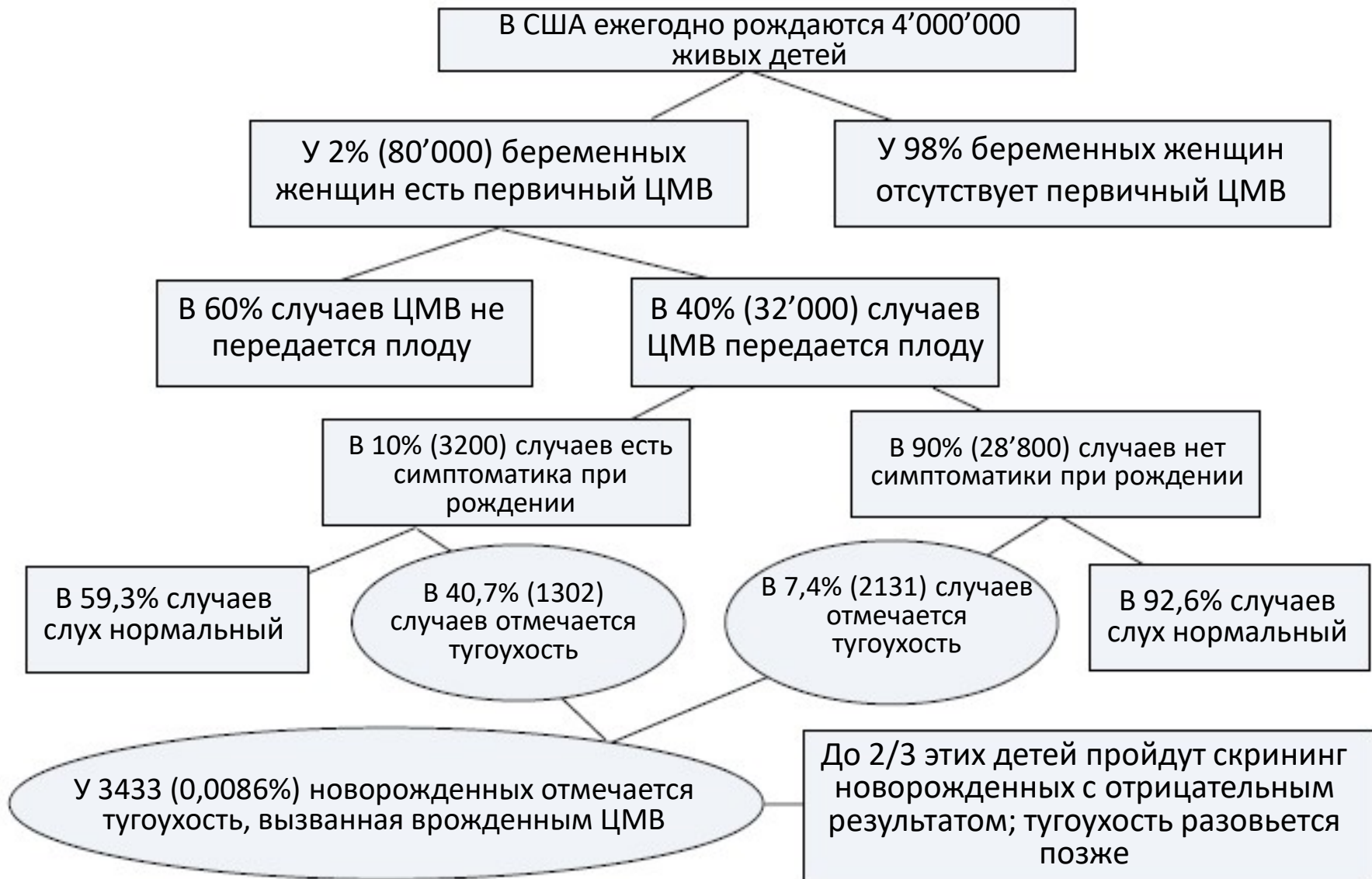
# Точная диагностика влияет на вмешательство

- *GJB2* – эффективность кохлеарной имплантации
- *PJVK* – больше вреда, чем пользы, от звукоусиления
- Прочие варианты оптимизации абилитации?
- Синдромные расстройства, при рождении неотличимые от несиндромных расстройств:
  - *Alport*
  - *Бранхио-ото-ренальный синдром*
  - *Jervell u Lange-Nielson*
  - *Pendred*
  - *Usher*

# Когда будет проводиться скрининг?

	При рождении (~4 млн. новорожденных)	При неудачной аудиометрии (2-8 детей из 1000)	При подтвержденном нарушении слуха
+	<p>Обследуются все новорожденные. Снижение рабочей нагрузки. Использование пятен крови.</p> <p>Выявление детей с повышенным риском.</p>	<p>Обследуется меньше детей. Снижение рабочей нагрузки. Использование пятен крови?</p>	<p>Обследуется меньше детей. Снижение рабочей нагрузки.</p> <p>Специфическое обследование. Высокая заинтересованность родителей.</p>
-	<p>Генотип-фенотип? Ложно-положительные результаты.</p> <p>Выявление многих носителей.</p> <p>Низкая заинтересованность родителей.</p>	<p>Генотип-фенотип? Ложно-положительные результаты?</p> <p>Выявление многих носителей.</p> <p>Низкая заинтересованность родителей?</p> <p>Упускается часть детей с повышенном риском.</p> <p>Новая проба.</p>	<p>Генотип-фенотип?</p> <p>Упускается часть детей с повышенном риском.</p> <p>Новая проба?</p> <p>Запоздалое вмешательство.</p>

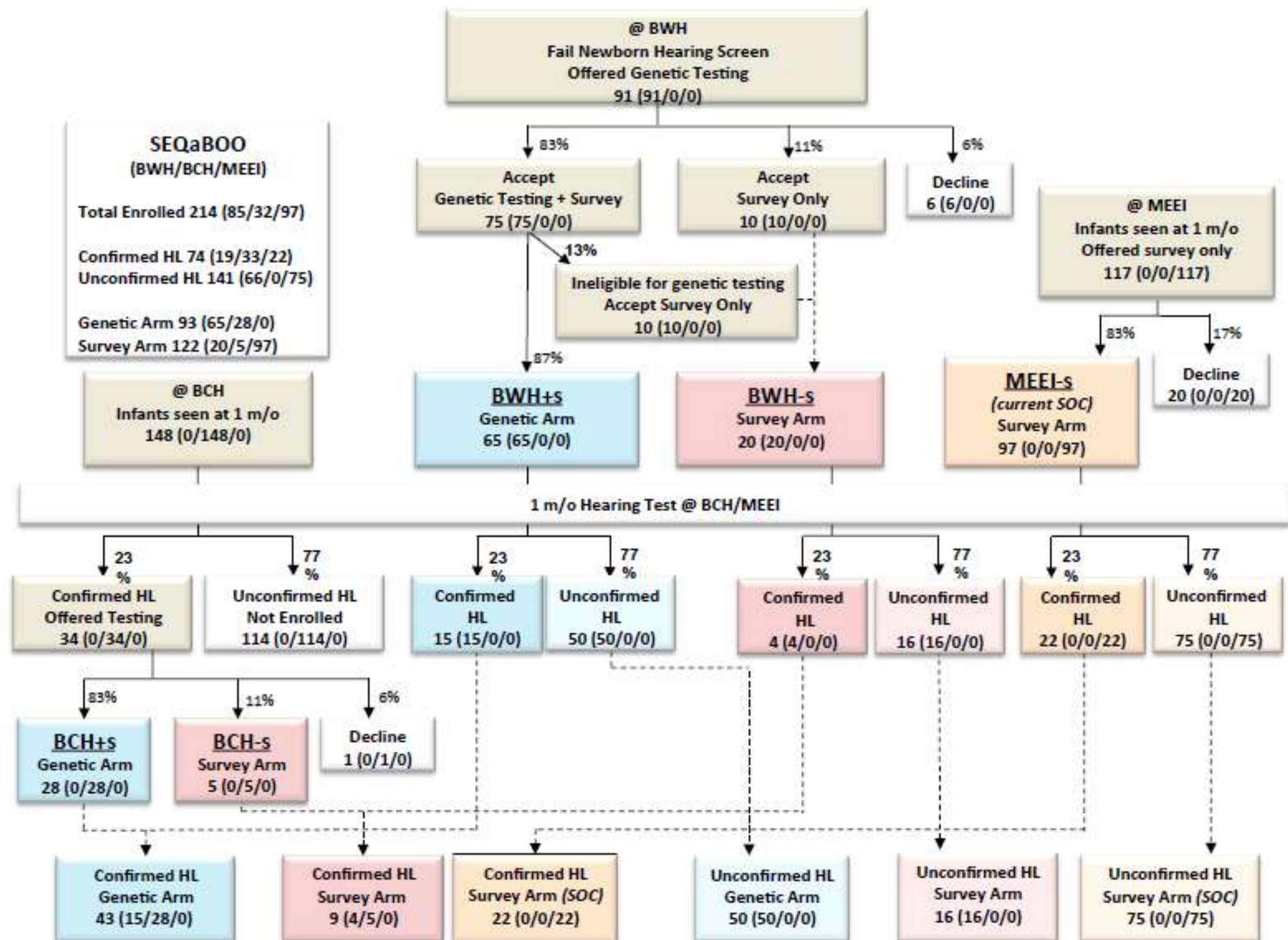
# Тугоухость, вызванная цитомегаловирусом (ЦМВ)





Секвенирование младенцев для достижения оптимальных результатов







# Сравнение традиционного скрининга и скрининга нового поколения

Скрининг слуха	Традиционный	Нового поколения
Методика	ОАЭ и КСВП	ОАЭПИ и КСВП + полное секвенирование генома
Тип	Фенотипический	Фенотипический + генетический
Симптоматический	Да	Не требуется
Прогностический	Нет	Возможно
Точная оценка риска рецидива	Нет	Да
Этиология	Нет	Да
Точность вмешательства	Нет	Может способствовать
Стоимость	\$10-50 на ребенка, стабильная	<\$10'000 на ребенка, снижается
Длительность ожидания результатов	Немедленно	Несколько дней
Чувствительность	Невозможно обнаружить отсроченное начало	Ожидается повышение, в процессе валидации
Специфичность	Преходящая тугоухость – причина ложно-положительных результатов	Ожидается повышение, в процессе валидации

# Текущие проекты полного секвенирования генома

- Проекты поиска новых генов, вовлеченных в развитие тугоухости

**Genomics**  
england



Последние новости (сентябрь 2016 г.) от Michael Watson, исполнительного директора ACMG (американский колледж медицинской генетики и геномики)

“Нас известили о получении финансирования (\$100'000) в дополнение к нашему соглашению о сотрудничестве с Управлением по ресурсам и услугам в здравоохранении (HRSA). **Первоочередная задача – установить этиологию тугоухости, диагностированной до 5-летнего возраста, но пропущенной при скрининге слуха новорожденных.** Затем нам предстоит определить, как лучше всего выявить таких детей. Я вижу два основных варианта: (1) аудиометрический скрининг детей перед поступлением в школу для выявления детей с нарушением слуха; (2) добавить молекулярный тест к теперешнему скринингу слуха новорожденных. Последний вариант требует, чтобы мы установили, какие гены четко и определенно связаны с тугоухостью, а затем оценили долю вовлеченности этих генов в патогенные или вероятно патогенные варианты.”

# Благодарность

*Brigham and Women's  
Hospital*

Anne Giersch

Jun Shen

*Boston Children's Hospital*

Margaret Kenna

*Harvard University*

Jennifer Hochschild

*Massachusetts Eye and Ear  
Infirmary*

Michael Cohen

*Laboratory for Molecular  
Medicine*

Ahmad Abou Tayoun

Sami Amr

Amy Hernandez

Andrea Murihead

Heidi Rehm

Harvard Medical School  
Center for Hereditary Deafness



Manchester Centre for  
Audiology and Deafness (ManCAD)