

GSDME 基因剪切变异相关的迟发性非综合征型听力损失

李丹阳^{1,2,3} 王洪阳^{1,3} 王秋菊^{1,2,3}

[摘要] 目的:分析 GSDME 基因变异耳聋家系的遗传、听力学特点,探索其发病特点和致病机制,以期为患者提供遗传咨询及干预指导。方法:纳入来自中国聋病基因组计划项目的 6 个迟发性非综合征型听力损失家系,通过纯音测听、声导抗、言语识别率、听性脑干反应和畸变产物耳声发射等听力学检测评估患者听力水平,结合病史采集及体格检查分析先证者及其家系成员间的表型差异。应用二代测序检测先证者致病基因,并使用 Sanger 测序对家系其他成员进行变异位点验证,依据美国遗传学与基因组医学委员会指南进行致病性分析。同时,结合国内外 GSDME 研究进展,探讨可能的致聋机制。结果:在 6 个迟发性非综合征型听力损失家系中,共 30 例有听力损失表型,发病年龄 10~50 岁(27.88±9.74 岁)。遗传学分析鉴定 4 个 GSDME 基因剪切变异,其中 2 个变异为新发现的变异,分别是 c.991-7C>G 和 c.1183+1G>T,且 c.991-7C>G 是 GSDME 新发变异。另外 2 个变异为已报道的 GSDME 剪切变异,分别是 c.991-1G>C 和 c.991-15_991-13del,且 c.991-15_991-13del 在 3 个家系中检出。基因型-表型相关分析发现携带 c.991-7C>G 和 c.1183+1G>T 变异的先证者均表现为高频下降为主的听力损失表型,相同变异的 3 个家系的先证者听力损失程度不一且听力损失的年下降率高于既往报道的 0.94 dB HL/年。此外,随访发现 6 个家系内的先证者,有 4 例接受干预(66.67%),但干预效果不一。结论:本研究分析 GSDME 变异相关的 6 个迟发性非综合征型听力损失家系,共鉴定 4 个剪切变异,其中 1 个为国内外首个 GSDME 新发变异,听力学分析发现患者多在 10 岁后出现渐进性听力损失,且不同干预的效果存在差异。

[关键词] 常染色体显性耳聋 5 型;GSDME 基因;遗传咨询;干预

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.005

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

Splicing mutations of GSDME cause late-onset non-syndromic hearing loss

LI Danyang^{1,2,3} WANG Hongyang^{1,3} WANG Qiuju^{1,2,3}

(¹Department of Audiology and Vestibular Medicine, College of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China; ²Nankai University School of Medicine; ³National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases)

Corresponding author: WANG Qiuju, E-mail:wqcr301@vip.sina.com

Abstract Objective: To identify the genetic and audiological characteristics of families affected by late-onset hearing loss due to GSDME gene mutations, aiming to explore clinical characteristics and pathogenic mechanisms for providing genetic counseling and intervention guidance. **Methods:** Six families with late-onset hearing loss from the Chinese Deafness Genome Project were included. Audiological tests, including pure-tone audiometry, acoustic immittance, speech recognition scores, auditory brainstem response, and distortion product otoacoustic emission, were applied to evaluate the hearing levels of patients. Combining with medical history and physical examination to analyze the phenotypic differences between the probands and their family members. Next-generation sequencing was used to identify pathogenic genes in probands, and validations were performed on their relatives by Sanger sequencing. Pathogenicity analysis was performed according to the American College of Medical Genetics and Genomics Guidelines. Meanwhile, the pathogenic mechanisms of GSDME-related hearing loss were explored combining with domestic and international research progress. **Results:** Among the six families with late-onset hearing loss, a total of 30 individuals performed hearing loss. The onset of hearing loss in these families ranged from 10 to 50 years(mean age: 27.88±9.74 years). In the study, four splicing mutations of the GSDME were identified,

*基金项目:国家自然科学基金优秀青年基金项目(No:82222016);国家自然科学基金重点项目(No:81830028);国家自然科学基金面上项目(No:82271189,82271171);解放军总医院“优秀青年科学基金”培育专项(No:2020-YQPY-004)

¹中国人民解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科解放军医学院(北京,100853)

²南开大学医学院

³国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心

通信作者:王秋菊,E-mail:wqcr301@vip.sina.com

引用本文:李丹阳,王洪阳,王秋菊.GSDME 基因剪切变异相关的迟发性非综合征型听力损失[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2024,38(1):30-37. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.005.

including two novel variants: c. 991-7C>G and c. 1183+1G>T. Significantly, the c. 991-7C>G was a de novo variant. The others were previously reported variants: c. 991-1G>C and c. 991-15_991-13del, the latter was identified in three families. Genotype-phenotype correlation analysis revealed that probands with the c. 991-7C>G and c. 1183+1G>T performed a predominantly high-frequency hearing loss. The three families carrying the same mutation exhibited varying degrees of hearing loss, with an annual rate of hearing deterioration exceeding 0.94 dB HL/year. Furthermore, follow-up of interventions showed that four of six probands received intervention (66.67%), but the results of intervention varied. **Conclusion:** The study analyzed six families with late-onset non-syndromic hearing loss linked to GSDME mutations, identifying four splicing variants. Notably, c. 991-7C>G is the first reported de novo variant of GSDME globally. Audiological analysis revealed that the age of onset generally exceeded 10 years, with variable effectiveness of interventions.

Key words Autosomal dominant deafness 5; GSDME; Genetic counseling; Intervention

听力损失是最常见的神经感觉缺陷,受遗传、环境等多种因素影响,其中遗传因素约占听力损失的50%以上^[1],在目前发现的100多个与遗传性听力损失相关的基因中,鉴定出51个基因、68个基因座与常染色体显性非综合征型听力损失(Autosomal dominant non-syndromic hearing loss, ADNSHL)相关,其中约30个基因与渐进性或迟发性听力损失相关^[2]。常染色体显性耳聋5型(Autosomal dominant deafness 5, DFNA5)(OMIM 600994)是一种由GSDME基因变异引起的ADNSHL,于1995年在一个荷兰大家系中发现^[3],常表现为双耳对称的始于高频的迟发性渐进性听力损失,多在7~30岁出现听力下降症状^[4]。

GSDME基因定位于人类染色体7p15区,包含10个外显子,编码496个氨基酸,构成具有细胞毒性的氨基端结构域和抑制作用的羧基端结构域的GSDME蛋白^[5]。GSDME蛋白在多个组织表达,作为介导细胞焦亡的关键因子,参与肿瘤抑制及化疗治疗过程^[6-7]。但目前报道的与ADNSHL相关的GSDME基因变异,均在转录水平引起第8外显子缺失,进而导致蛋白过早截断,GSDME蛋白自激活,通过功能获得机制(Gain-of-function)导致内耳细胞死亡。当前已报道的变异类型包括剪切变异^[8]、错义变异^[9]和拷贝数变异^[10],但均未阐明GSDME变异导致的自激活如何引起听力损失。

本研究采用二代测序技术对5个常染色体显性遗传的耳聋家系和1个无家族史的散发病例的家系成员进行遗传学检测及致病性分析,以阐明其分子机制。共鉴定出4个GSDME剪切变异,并首次发现与听力损失相关的GSDME新发变异。同时,结合病史、听力特征及预后结果,分析DFNA5的临床特征,并依据目前国内外研究进展探讨GSDME基因变异导致听力损失的可能机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究整理分析2017至2023年来自中国聋病基因组计划(Chinese Deafness Genome Project, ChiCTR2000033193)的6个汉族迟发性耳聋家系。

所有家系均符合以下标准:①家系内成员新生儿听力筛查通过;②诉渐进性双耳听力下降;③听力学检测提示双耳平均听阈(pure tone audiometry, PTA)均 ≥ 20 dB HL的感音神经性听力损失。GSDME变异相关的迟发性非综合征型听力损失家系分别是:仅1例出现听力损失表型的核心家系(家系1,2108975家系),3例有听力损失表型的三代8例家系(家系2,1707828家系),9例有听力损失表型的三代15例家系(家系3,1808039家系),10例有听力损失表型的四代24例家系(家系4,1707748家系),3例有听力损失表型的四代12例家系(家系5,1908345家系)以及4例有听力损失的四代12例家系(家系6,2108768家系)。该研究所有调查程序均经中国人民解放军总医院医学伦理学委员会批准,根据现行指南进行,并获得研究对象书面知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料采集 调查问卷、体格检查和听力学检查用于采集临床特征信息。使用结构式调查问卷^[11],获得耳聋病史(发病年龄、听力损失主观程度及进展、伴随症状等),既往史(药物史、噪声暴露史、感染史、新生儿高危因素、全身其他系统疾病等),家族史及其他疾病史,并绘制家系图。应用MCCA系统(登记号:2009SR06436)获得PTA、声导抗、言语识别率(Speech recognition score, SRS)、听性脑干反应(Auditory brainstem response, ABR)和畸变产物耳声发射(Distortion product otoacoustic emissions, DPOAE)等听力学数据。依2021年世界听力报告分级标准对听力损失程度进行分级,即根据500、1 000、2 000、4 000 Hz的平均听阈分为轻度(20~<35 dB HL)、中度(35~<50 dB HL)、中重度(50~<65 dB HL)、重度(65~<80 dB HL)、极重度(80~<95 dB HL)、全聋(≥ 95 dB HL)^[12]。结合耳鼻咽喉科常规检查、其他系统体格检查,排除环境因素、综合征型听力损失的可能。

1.2.2 基因检测与致病性分析 采集外周静脉血,使用血液DNA试剂盒(中国北京天根生物科

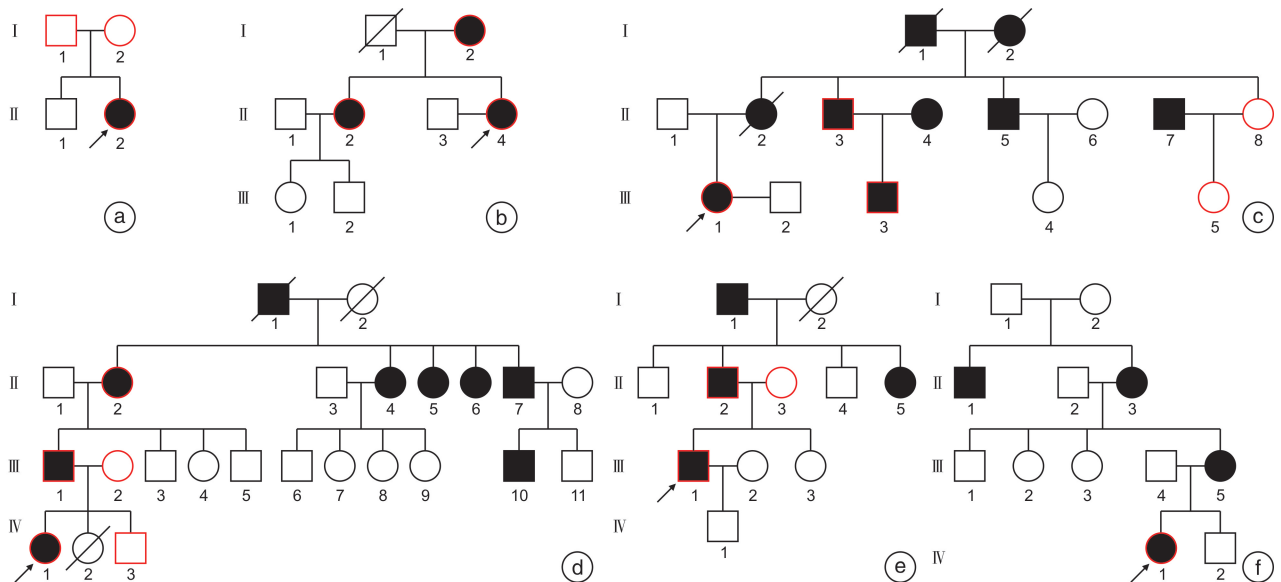
技术有限公司)提取基因组 DNA,利用二代测序(next-generation sequencing,NGS)对 6 例先证者行基因检测,其中家系 1 先证者 II-2、家系 3 先证者 III-1、家系 5 先证者 III-1、家系 6 先证者 IV-1 行全外显子测序,家系 2 先证者 II-3、家系 4 先证者 IV-1 行目标区域测序,经数据质控后,较人类参考基因组 UCSC hg19,利用生物信息学进行数据分析,结合临床信息、人群数据库(1000 Genomes、ExAC、gnomAD)、疾病数据库(ClinVar、OMIM)进行变异注释和筛选,对先证者及其家系成员行 Sanger 测序验证变异位点,并根据 2018 年美国医学遗传学与基因组学会(The American College of Medical Genetics and Genomics,ACMG)和美国分子病理学会(Association for Molecular Pathology,AMP)指南进行变异解释及分类^[13]。并结合临床资料进行基因型-表型相关分析。此外,检索 pubmed、CNKI、万方数据库,获得与听力损失相关

的 *GSDME* 基因变异位点及家系信息,进行对比分析。

2 结果

2.1 临床特征

本研究纳入的 6 个家系中,共 30 例出现听力损失表型(图 1),其中男 12 例(1 例为先证者),女 17 例(5 例为先证者)。在 30 例患者中,16 例自诉约 10~50 岁(27.88 ± 9.74 岁)起病(表 1),其后听力逐渐下降。发病年龄最早的是 2108975 家系先证者(图 1a: II-2),10 岁起病,无家族史,无噪声暴露、感染史及新生儿高危因素。发病年龄最晚的是 1707828 家系(图 1b) I-2,女,50 岁起病,其女 II-4 及 II-2 分别有耳毒性药物“庆大霉素”、“链霉素”用药史,发病年龄分别在 30 岁及 15 岁。1707748 家系(图 1d)听力损失发生较早的 IV-1 和 III-1,均有职业噪声暴露史。纳入的家系内成员均无伴随症状及其他系统疾病。



a~f 分别为 6 个家系(2108975、1707828、1808039、1707748、1908345、2108768 家系)的家系图,其中○□代表听力表型正常人,◐◑代表行基因检测的听力表型正常人,●■代表有听力损失表型的人,◐◑■代表行基因检测有听力损失表型的人。

图 1 6 个家系的家系图

2.2 听力学特征

分析 6 个家系先证者的双耳平均听阈、听力损失程度及听力曲线(表 2),所有患者听力损失程度均在中度及以上,其中携带新发变异位点的 2108975 家系 II-1(图 2a),为重度听力损失;有耳毒性药物服用史的 1707828 家系 II-4(图 2b),为极重度听力损失;有噪声暴露史的 1707748 家系 IV-1(图 2d)听力损失为中度,而具有相同发病年龄及病程的 1908345 家系 III-1(图 2e),尽管无明确环境因素,仍表现为极重度听力损失。进一步分析听力曲线发现,除 1808039 家系的 III-1(图 2c),1707748

家系 IV-1(图 2d),其余先证者听力曲线主要为高频下降的陡降型。此外,分析言语识别率发现,1707748 家系 IV-1 的双耳平均听阈和最大言语识别率不相符,结合声导抗、ABR、DPOAE 结果,提示双耳感音神经性听力损失。

2.3 基因检测结果及致病性分析

纳入的 6 个家系中,共采集 13 例患者及 7 例听力正常家系成员的血样,其中 8 例行 NGS 检测,12 例行 Sanger 测序验证候选变异(图 3)。共检出 4 个 *GSDME* 剪切变异(NM_004403.2),分别是 c. 991-7C>G, c. 1183+1G>T, c. 991-1G>C

和 c. 991-15_991-13del,所有变异位点在东亚正常对照人群数据库中均未发现(表 3)。

其中 c. 991-7C>G 在 2108975 家系中检出,该家系无家族史,对先证者(Ⅱ-2)及其听力正常的父亲(Ⅰ-1)和母亲(Ⅰ-2)行 Sanger 测序验证,未在父母血样中检出。行短串联重复序列确认先证者及其父母的生物学关系,证实 c. 991-7C>G 为 GSDME 新发变异(表 1)。c. 1183+1G>T 在 1707828 家系先证者(Ⅳ-1)中检出,对其听力损失表型的母亲(Ⅱ-2)和姐姐(Ⅲ-1)行 Sanger 测序验证,检出相同变异位点。此外,c. 991-15_991-13del 变异在 1707748、1908345、2108768 家系中均检出。

基因型-表型相关分析发现,所有患者均表现为迟发性渐进性听力损失,无其他伴随症状和其他系统疾病。除 c. 1183+1G>T 未检测听力正常表型的家系成员血样外,其余先证者的基因型和表型在家系内存在共分离。在 4 个变异位点中,携带新发变异 c. 991-7C>G 的 2108975 家系先证者发病年龄最早,有噪声暴露史的 1707748 家系先证者发病年龄早于家系内其他成员,但其听力损失程度轻于具有相同变异位点、发病年龄及病程的 1908345 家系先证者(表 2)。

2.4 干预随访

GSDME 变异相关的 6 个家系中,2108975 家系和 1707828 家系的先证者双耳佩戴助听器,

1808039 家系先证者行助听器和人工耳蜗双模式,其中植入人工耳蜗的左耳全聋,1707748 家系先证者仅左耳佩戴助听器,1908345 家系和 2108768 家系的先证者未接受任何干预治疗。随访 1707748 家系先证者的听力变化情况,发现双耳言语识别率与平均听阈不成比例,且听力损失年下降率在其未佩戴助听器的右耳为 7.25 dB HL/年,而佩戴助听器的左耳为 1.25 dB HL/年。

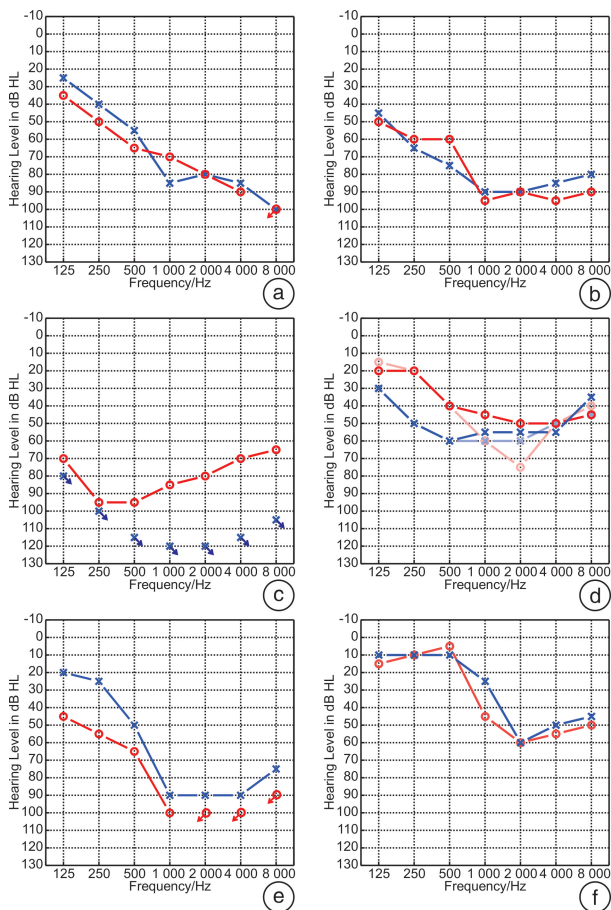
表 1 家系内成员听力损失首发年龄分布

家系	家系成员	首发年龄/岁
2108975	Ⅱ-1	10
	1707828	Ⅱ-4
1808039	Ⅰ-1	50
	Ⅱ-2	30
	Ⅲ-1	20
	Ⅰ-2	30~40
1707748	Ⅱ-3	18~19
	Ⅳ-1	20
	Ⅱ-2	30
	Ⅲ-1	25
	Ⅱ-4	30
1908345	Ⅱ-5	30
	Ⅱ-7	35
	Ⅲ-1	20
	Ⅱ-2	17
2108768	Ⅱ-5	21
	Ⅳ-1	17

表 2 先证者临床及听力学特征

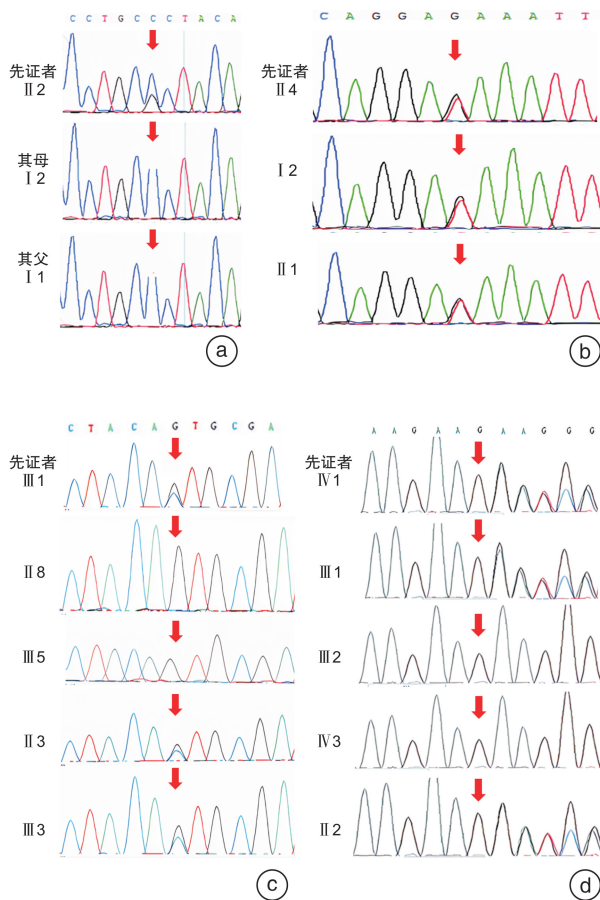
家系	先证者	性别	检测年龄/岁	首发年龄/岁	病程/年	PTA-R /dB HL	PTA-L /dB HL	听力损失程度	听力曲线类型	声导抗-R	声导抗-L
2108975	Ⅱ-1	女	25	10	15	76.00	76.00	重度	陡降型	Ad	A
1707828	Ⅱ-4	女	39	15	24	87.50	85	极重度	陡降型	A	A
1808039	Ⅲ-1	女	32	10	22	82.50	117.50	极重度	上升型	A	A
1707748	Ⅳ-1	女	29	20	9	46.25	56.25	中度	谷型	A	A
			30	20	10	53.75	57.50	中重度	谷型	—	—
1908345	Ⅲ-1	男	30	20	10	91.25	80.00	极重度	陡降型	A	A
2108768	Ⅳ-1	女	23	17	6	41.00	36.00	中度	陡降型	As	A
Pbmax-R/% Pbmax-L/%			ABR-R			ABR-L		DPOAE-R		DPOAE-L	
— —			—			—		—		—	
— —			—			—		—		—	
— —			阈值 90 dBnHL, 100 dBnHL 可见Ⅲ、V波			100 dBnHL 未引出		各频率均未引出		各频率均未引出	
68	84	—	100 dBnHL I~V 间期正常			100 dBnHL I~V 间期正常		各频率均未引出		各频率均未引出	
— —			—			—		—		—	
0	56	—	100 dBnHL 未引出反应			100 dBnHL 未引出反应		各频率均未引出		各频率均未引出	
96	100	—	100 dBnHL I~V 间期正常			100 dBnHL I~V 间期正常		各频率均未引出		各频率均未引出	

R:右耳,L:左耳,PTA:平均听阈,Pbmax:最大言语识别率,ABR:听性脑干反应,DPOAE:畸变产物耳声发射,—:无。



a~f 分别为 6 个家系的先证者的听力图,红色为右耳,蓝色为左耳,其中图 d 的深色和浅色分别代表连续 2 年的听力图。

图 2 6 个家系的先证者听力表型



a~d 分别为 4 个家系的 家系内成员 Sanger 验证峰图
图 3 6 个家系的 家系内成员 基因检测结果

表 3 基因检测及致病性分析

家系	核苷酸 (NM_004403.2)	绝对位置	变异类型	千人基因组	gnomAD 数据库	ExAC 数据库	致病性	致病变异证据 (2018)
2108975	c. 991-7C>G	chr7:24,745,997-24,746,007(Intron 7)	Splicing	/	African: 0.000064, East Asian:0	/	LP	PS2+PM2
1707828	c. 1183+1G>T	chr7:24,745,797-24,745,807(Intron8)	Splicing	/	/	/	LP	PVS1+PM2+PP1
1808039	c. 991-1G>C	chr7:24,745,991-24,746,001(Intron7)	Splicing	/	/	/	LP	PVS1+PM2+PP1
1707748	c. 991-15_991-13del	chr7:24,746,003-24,746,01(Intron 7)	Splicing	/	European: 0.000043, East Asian:0	/	P	
1908345								
2108768								

P 致病性, LP 疑似致病性; PVS1 非常强, PS2 强, PM2 中等, PP1 辅助证据。

3 讨论

DFNA5 是由 *GSDME* 基因变异导致的, 在当前已报道的 17 个耳聋相关的 *GSDME* 变异位点中, 共包括剪切变异^[8]、错义变异^[9]和拷贝数变异^[10]3 种变异类型, 上述变异均通过功能获得机制

致病, 而与单倍剂量不足机制相关的无义或移码变异未见报道。此外, 上述变异均有家族史, 而在本研究中发现 c. 991-7C>G 变异携带者的双亲均为听力正常表型, 并最终证实该变异位点为新发变异。新发变异与神经及精神类疾病密切相关^[14],

目前在遗传性耳聋的检出率为 10%~26%^[15-17],在基因诊断明确的先证者中,至少有 1% 的新发变异是致病的^[17]。在目前发现的 100 多个与遗传性听力损失相关的基因中,至少 52 个已检测到致病的新发变异,在常染色体显性遗传和综合征表型的基因中最常见,如 TCOF1、KMT2D 和 NF2^[17]。而本研究报道的 c. 991-7C>G 为 GSDME 首个新发变异位点,丰富了 GSDME 基因变异的遗传模式。此外,该变异为国内外首次报道,其所在的内含子 7,已有 c. 990+503_990+1691delins13^[19], c. 991-15_991-13del^[8,10,20-22], c. 991-6C>G^[23], c. 991-3C>A^[8,24], c. 991-2A>G^[10,10,25] 5 个变异位点被证明为 GSDME 致病性变异,扩展了 GSDME 基因变异谱。

DFNA5 主要表现为双耳对称的,迟发性渐进性感音神经性听力损失,初始以高频下降为主,逐渐累及全频,发病年龄多始于 7~30 岁,平均每年

听力损失 0.94 dB HL,在 5~10 岁听力损失最严重,约 1.42 dB HL/年^[4]。在既往报道的 18 篇文献中(表 4),发病年龄在 4~61 岁,听力损失可累及高频、高频至全频或全频。本研究纳入的 6 个家系共 30 名听力损失患者,多在 10 岁后发病,平均为 (27.88±9.74)岁,听力损失类型多为高频,其中携带 GSDME 新发变异的 2108975 家系的先证者无噪声暴露、感染史及新生儿高危因素,但发病年龄最早,10 岁发病,双耳均为重度听力损失,听力损失的年下降率大于 0.94 dB HL,但听力损失早发和快速进展是否与新发变异相关需进一步研究。此外,在有噪声暴露史的 1707748 家系的先证者,听力曲线为谷型,且在发生听力损失的第 9~10 年,左右耳听力损失分别为 1.25 dB HL/年和 7.50 dB HL/年,均>0.94 dB HL,提示噪声接触史可能影响 DFNA5 患者听力损失的年下降率。

表 4 已报道的 GSDME 致病性变异

GSDME 变异位点			RNA 水平的影响	听力表型		国家	参考文献
碱基变异	变异位置	绝对位置		发病年龄/岁	听力损失类型		
c. 990 + 503_990 + 1691delins132	内含子 7	chr7:24746055-24747243delins	第 8 外显子跳跃缺失	5~15	高频至全频	荷兰	Van Laer et al,1998 ^[19]
c. 991-15_991-13del	内含子 7	chr7:24746007-24746010	第 8 外显子跳跃缺失	7~30	高频	中国	Yu C et al,2003 ^[20]
				20	高频	韩国	Park HJ et al,2010 ^[21]
				10~30	高频	日本	Nishio A et al,2014 ^[22]
				18	高频	日本	Nishio A et al,2014 ^[22]
				6~20	全频	中国	Wang H et al,2018 ^[8]
				8~18	高频	东亚	Booth KT et al,2018 ^[10]
				10~15	高频	欧洲	Booth KT et al,2020 ^[28]
				25~35	高频	中国	Lei P et al,2022 ^[29]
c. 991-6C>G	内含子 7	chr7:24746001	第 8 外显子跳跃缺失	28~49	高频至全频	荷兰	Bischoff AM et al,2004 ^[23]
c. 991-3C>A	内含子 7	chr7:24745998	第 8 外显子跳跃缺失	20~39	高频至全频	中国	Wang H et al,2018 ^[8]
				20~40	高频至全频	中国	Chen, Xi et al,2020 ^[24]
c. 991-2A>G	内含子 7	chr7:24745997	第 8 外显子跳跃缺失	8~18	高频	中国	Chai Y et al,2014 ^[25]
				>10	高频	欧洲	Booth KT et al,2018 ^[10]
				13~61	高频至全频	中国	Jin Z et al,2022 ^[9]
c. 1183 G>C	外显子 8	chr7:24745803	第 8 外显子跳跃缺失			中国	Chen S et al,2016 ^[30]
				18~25	高频至全频	中国	Li Q et al,2022 ^[31]
c. 1154 C>T	外显子 8	chr7:24745832	第 8 外显子跳跃缺失	>10	高频至全频	伊朗	Booth KT et al,2018 ^[10]
c. 1102 C>G	外显子 8	chr7:24745884	第 8 外显子跳跃缺失	>10	高频至全频	欧洲	Booth KT et al,2018 ^[10]

续表 4

GSDME 变异位点			RNA 水平的影响	听力表型		国家	参考文献
碱基变异	变异位置	绝对位置		发病年龄/岁	听力损失类型		
c. 1183 G>A	外显子 8	chr7:24745803	第 8 外显子跳跃缺失	>10	高频至全频	东亚	Booth KT et al,2018 ^[10]
IVS8+4 A>G	内含子 8	chr7:24745799	第 8 外显子跳跃缺失	1~50	高频至全频	中国	Cheng J et al,2007 ^[32]
c. 1183+1delG	内含子 8	chr7:24745802	第 8 外显子跳跃缺失	8~30	高频至全频	中国	Li-Yang MN et al,2015 ^[33]
c. 991-60_1095del	内含子 7-外显子 8	chr7:24745893-24746057	第 8 外显子跳跃缺失	12~30	高频至全频	中国	王诺扬等,2021 ^[34]
c. [990 + 793 _ 1007del; 1029 _ 1183 +1376del]	内含子 7-外显子 8	chr7:24745979-24746953; chr7:24744430-24745960	第 8 外显子跳跃缺失	4~59	高频至全频	法国	Mansard L et al,2022 ^[35]
				30	高频至全频	法国	Mansard L et al,2022 ^[35]

随访 GSDME 变异相关的 6 个迟发性非综合征型听力损失家系先证者的预后情况发现,尽管随访年龄均为 40 岁以下,但有 4 例(66.67%)接受干预治疗,且干预效果不一。2015 年的一篇病例报道中,对 1 例双侧高频下降为主的重度-极重度听力损失的 DFNA5 患者随访发现,在听力下降的第 32 年行左侧人工耳蜗植入后,患者在植入后言语识别能力提高,但从植入后的第 3 年言语识别能力丧失^[18]。这与本研究的结果存在不一致。在本研究中,携带 c. 991-1G>C 变异的 1808039 家系先证者,听力损失累及全频,在听力下降的第 18 年行左耳人工耳蜗植入,术后即出现全聋。因此,人工耳蜗植入对 DFNA5 患者的治疗效果需进一步研究。此外,3 个 c. 991-15_991-13del 变异家系中,助听器干预的 1908345 家系的先证者和未接受干预的 1707748 家系的先证者,在发病年龄和病程均相同的情况下,听力损失程度分别为中重度及极重度,可进一步分析听力损失程度是否受干预或性别等因素影响。

GSDME 基因编码的 GSDME 蛋白作为调控焦亡的关键因素,主要包括三部分,即氨基端结构域(外显子 2~6)和羧基端结构域(外显子 7~10)以及连接两部分的铰链区(外显子 6~7)^[5]。研究发现已报道的 17 个变异均在第 8 外显子及其上下游区域,且均在 RNA 转录水平上导致第 8 外显子的跳跃缺失,引起 GSDME 蛋白过早截断,自抑制活性丧失,GSDME 氨基端激活,具有造孔活性的 GSDME 氨基端,可定位于细胞膜及线粒体^[26]。解剖 DFNA5 患者内耳发现与听力损失相关的内外毛细胞、耳蜗血管纹、螺旋韧带及螺旋神经节等细胞、组织的损伤^[18],上述损伤可能由过早截断的 GSDME 蛋白发挥造孔活性导致。但 GSDME 蛋

白在多个组织中均有表达^[27],GSDME 蛋白的自激活为何优先导致内耳细胞发生死亡,值得进一步探讨。

综上,本研究分析 GSDME 变异相关的 6 个耳聋家系的临床、听力、遗传及干预特征,共鉴定 4 个 GSDME 变异,其中 1 个为国内外首个 GSDME 新发变异,丰富了 GSDME 的基因谱及遗传途径。听力学分析发现患者多在 10 岁后发病,平均为(27.88±9.74)岁,听力损失类型多为高频。同时,随访发现 66.67%的患者在 40 岁以下即接受干预,且干预结果具有个体差异。本研究结果以期为患者遗传咨询及治疗干预提供指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Clark JL, Swanepoel W. The World Report on Hearing-a new era for global hearing care[J]. Int J Audiol, 2021,60(3):161.
- [2] Cunningham LL, Tucci DL. Hearing Loss in Adults [J]. N Engl J Med,2017,377(25):2465-2473.
- [3] van Camp G, Coucke P, Balemans W, et al. Localization of a gene for non-syndromic hearing loss (DFNA5) to chromosome 7p15[J]. Hum Mol Genet, 1995,4(11):2159-2163.
- [4] Thorpe RK, Walls WD, Corrigan R, et al. AudioGene: refining the natural history of KCNQ4, GSDME, WFS1, and COCH-associated hearing loss[J]. Hum Genet,2022,141(3-4):877-887.
- [5] Broz P, Pelegrin P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. Nat Rev Immunol,2020,20(3):143-157.
- [6] Zhang Z, Zhang Y, Xia S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. Nature,2020,579(7799):415-420.
- [7] Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs in-

- duce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*,2017,547(7661):99-103.
- [8] Wang H, Guan J, Guan L, et al. Further evidence for "gain-of-function" mechanism of DFNA5 related hearing loss[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):8424.
- [9] Jin Z, Zhu Q, Lu Y, et al. Identification of a novel DFNA5 mutation, IVS7-2 a>G, in a Chinese family with non-syndromic sensorineural hearing loss [J]. *Acta Otolaryngol*,2022,142(5):448-453.
- [10] Booth KT, Azaiez H, Kahrizi K, et al. Exonic mutations and exon skipping: Lessons learned from DFNA5[J]. *Hum Mutat*,2018,39(3):433-440.
- [11] 关静,贺林,杨仕明,等. 聋病遗传咨询专家共识[J]. *中华耳科学杂志*,2022,20(2):222-226.
- [12] Chadha S, Kamenov K, Cieza A. The world report on hearing,2021[J]. *Bull World Health Organ*,2021,99(4):242-242A.
- [13] Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss[J]. *Hum Mutat*,2018,39(11):1593-1613.
- [14] Michaelson JJ, Shi Y, Gujral M, et al. Whole-genome sequencing in autism identifies hot spots for de novo germline mutation[J]. *Cell*,2012,151(7):1431-1442.
- [15] Cabanillas R, Diñeiro M, Cifuentes GA, et al. Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients[J]. *BMC Med Genomics*,2018,11(1):58.
- [16] Guan J, Li J, Chen G, et al. Family trio-based sequencing in 404 sporadic bilateral hearing loss patients discovers recessive and De novo genetic variants in multiple ways [J]. *Eur J Med Genet*, 2021, 64 (10): 104311.
- [17] Klimara MJ, Nishimura C, Wang D, et al. De novo variants are a common cause of genetic hearing loss[J]. *Genet Med*,2022,24(12):2555-2567.
- [18] Nadol JB Jr, Handzel O, Amr S. Histopathology of the Human Inner Ear in a Patient With Sensorineural Hearing Loss Caused by a Variant in DFNA5[J]. *Otol Neurotol*,2015,36(10):1616-1621.
- [19] Van Laer L, Huizing EH, Verstreken M, et al. Non-syndromic hearing impairment is associated with a mutation in DFNA5 [J]. *Nat Genet*, 1998, 20 (2): 194-197.
- [20] Yu C, Meng X, Zhang S, et al. A 3-nucleotide deletion in the polypyrimidine tract of intron 7 of the DFNA5 gene causes nonsyndromic hearing impairment in a Chinese family[J]. *Genomics*,2003,82(5):575-579.
- [21] Park HJ, Cho HJ, Baek JI, et al. Evidence for a founder mutation causing DFNA5 hearing loss in East Asians[J]. *J Hum Genet*,2010,55(1):59-62.
- [22] Nishio A, Noguchi Y, Sato T, et al. A DFNA5 mutation identified in Japanese families with autosomal dominant hereditary hearing loss[J]. *Ann Hum Genet*,2014,78(2):83-91.
- [23] Bischoff AM, Luijendijk MW, Huygen PL, et al. A novel mutation identified in the DFNA5 gene in a Dutch family: a clinical and genetic evaluation [J]. *Audiol Neurootol*,2004,9(1):34-46.
- [24] Chen X, Jia BL, Li MH, et al. Case Report: Novel Heterozygous DFNA5 Splicing Variant Responsible for Autosomal Dominant Non-syndromic Hearing Loss in a Chinese Family[J]. *Front Genet*,2020,11:569284.
- [25] Chai Y, Chen D, Wang X, et al. A novel splice site mutation in DFNA5 causes late-onset progressive non-syndromic hearing loss in a Chinese family[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*,2014,78(8):1265-1268.
- [26] Rogers C, Fernandes-Alnemri T, Mayes L, et al. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death[J]. *Nat Commun*,2017,8:14128.
- [27] Liao XX, Dai YZ, Zhao YZ, et al. Gasdermin E: A Prospective Target for Therapy of Diseases [J]. *Front Pharmacol*,2022,13:855828.
- [28] Booth KT, Azaiez H, Smith R. DFNA5 (GSDME) c. 991-15_991-13delTTC: Founder Mutation or Mutational Hotspot? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (11): 3951.
- [29] Lei P, Zhu Q, Dong W, et al. Mutation analysis of the GSDME gene in a Chinese family with non-syndromic hearing loss[J]. *PLoS One*,2022,17(11):e0276233.
- [30] Chen S, Dong C, Wang Q, et al. Targeted Next-Generation Sequencing Successfully Detects Causative Genes in Chinese Patients with Hereditary Hearing Loss[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20 (11): 660-665.
- [31] Li Q, Wang S, Liang P, et al. A novel splice site variant c. 1183 + 1G > C in DFNA5 causing autosomal dominant nonsyndromic hearing loss in a Chinese family[J]. *BMC Med Genomics*,2022,15(1):163.
- [32] Cheng J, Han DY, Dai P, et al. A novel DFNA5 mutation, IVS8+4A>G, in the splice donor site of intron 8 causes late-onset non-syndromic hearing loss in a Chinese family[J]. *Clin Genet*,2007,72(5):471-477.
- [33] Li-Yang MN, Shen XF, Wei QJ, et al. IVS8+1 DelG, a Novel Splice Site Mutation Causing DFNA5 Deafness in a Chinese Family [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(18): 2510-2515.
- [34] 王诺扬,陈灿明,童鸣,等. 一个迟发性耳聋家系的 DFNA5 基因变异分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(2): 174-177.
- [35] Mansard L, Vaché C, Bianchi J, et al. Identification of the First Single GSDME Exon 8 Structural Variants Associated with Autosomal Dominant Hearing Loss [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(1): 207.