

# *Pérdida Auditiva Genética*

*José Faibes Lubianca Neto*

La sordera es la deficiencia sensorial más común. La forma grave tiene una incidencia de uno de cada mil niños al nacimiento, incluso durante el período pre-lingual. En el Brasil, y en la mayoría de los países en desarrollo, las causas infecciosas son las más comunes, mientras que en los países desarrollados el 60% de los casos de sordera congénita y pre-lingual tienen una etiología genética.

La sordera genética tiene algunas características importantes. Generalmente es heredada de manera monogénica, o sea, la mutación de un solo gen provoca la sordera, al contrario de algunos tumores de cabeza y cuello, por ejemplo, que precisan de mutaciones en varios genes. Una mutación reciente, en el gen asociado a la conexina 26, parece contradecir ese paradigma. Existe una alta heterogenicidad en la presentación, ya que pacientes con genotipos exactamente iguales, tienen fenotipos (manifestaciones clínicas) muy diferentes. Se cree que existen aproximadamente 100 genes relacionados con la sordera en la especie humana.

La sordera hereditaria es clasificada de acuerdo con los hallazgos clínicos, asociados en síndromes o no. La forma sindromática es la menos común (30%), a pesar de ser la más llamativa. La forma no-sindromática, que corresponde al 70% de los casos, es la más común encontrada en los consultorios. Dentro de las no-sindromáticas, el 85% son autonómicas recesivas y tienen a ser pre-linguales, el 12% son dominantes y tienen a ser post-linguales, el 3% son ligadas al cromosoma X y menos del 1% tienen herencia mitocondrial. Conviene recordar que en casos aislados vale la pena investigar genes recesivos, al contrario de los genes dominantes y mitocondriales, por ejemplo, que tienen una ocurrencia familiar y universal. En cuanto a los genes mitocondriales, conviene recordar que su posibilidad como causa de sordera queda excluida si en la genealogía se evidencia transmisión por parte del padre. Esto porque prácticamente solo las mujeres donan mitocondrias al embrión.

Varios síndromes bien conocidos ya están mapeados y el gen responsable secuenciado, como por ejemplo el síndrome de Alport (insuficiencia renal y sordera), el síndrome de Jervel-Lange-Nielsen (prolongamiento del intervalo QT y sordera), el síndrome de Waadernburg (heteropatía cantal y alteraciones pigmentarias y sordera), el síndrome de Treacher-Colins (atresia de maxila y sordera), el síndrome de Usher (retinosis pigmentaria y sordera), el síndrome de

Pendred (hipotiroidismo con bocio congénito y sordera), etc. Síndromes menos comunes, como el síndrome de Bjornstad, que se caracteriza por la presencia de “*pili torti*”, una formación de cabello que crece hasta un centímetro y luego cae, asociado a sordera neurosensorial, también ya tiene un locus definido. Lubianca Neto y colaboradores localizaron el *locus* en una región telomérica en el brazo largo del cromosoma 2, entre las bandas 34 y 36 (2q34-36).

La genética molecular de la sordera no sindrómica es una ciencia extremadamente nueva, pero los avances han sucedido de una manera muy rápida. El primer locus fue descubierto en 1992, y hasta el momento han sido mapeados 102. En las formas autosómicas dominantes ya se localizaron 45 *locus*, en las recesivas 46, en las ligadas al cromosoma X 5, y en las mitocondriales 2. En relación a los genes, el de la conexina 26 fue el primero que se clonó en 1997. Desde entonces, ya son 21 para las formas autosómicas dominantes y 21 para las formas recesivas, 1 para las ligadas al cromosoma X y 7 para las formas mitocondriales. Hay una superposición de esos genes, ya que algunos de los genes dominantes también causan pérdidas de transmisión recesiva. A pesar de todo el avance vertiginoso de los últimos 10 años, actualmente aún no se ha secuenciado ni la mitad de los 100 genes potenciales determinantes de la sordera en la especie humana.

Existen muchas particularidades sobre el primero de los genes no sindrómico secuenciado: el gen que codifica la conexina 26, o GJB2 (*gap junction beta 2*). Las conexinas forman las uniones tipo “*gap*”, que son canales iónicos intercelulares. Tales canales permiten que los iones de potasio, oriundos de las células ciliadas, pasen rápidamente a través de las células de sustentación del órgano de Corti y alcancen la estría vascular para ser secretados activamente en la endolinfa del conducto coclear, dando origen al potencial endococlear.

Alrededor de 80% de los casos autosómicos recesivos son debidos a mutaciones en la conexina 26. Una mutación específica es responsable del 70% de los casos (por lo menos en no asiáticos), que es una delección de una guanina en la posición 35 de ese gen. También ocurre en los casos dominantes. Más lo importante es que de 10 a 20% de todas las pérdidas neurosensoriales congénitas o pre-linguales son secundarias a mutaciones en el gen de la conexina 26.

En el Brasil, el principal grupo de investigadores de ese gen está radicado en Campinas, en la Unicamp. El equipo, liderado por la Dra. Edir Satorato, investigando a recién nacidos, demostró que hasta el 3% de la población puede tener ese gen en estado heterocigoto. Uno de cada 100 recién nacidos tiene esa mutación en el Brasil, en Italia 1 de cada 32, en Portugal 1 de cada 40 y en España 1 de cada 45. Eso suma una media de 1 de cada 42 recién nacidos. Por medio de cálculos genéticos, se estima que 1 de cada 5000 niños nacieron sordos por esta mutación. Para tener una idea de la importancia de ese gen, su prevalencia es más común que la de las dolencias investigadas en la prueba de talón, como la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito, por ejemplo.

Otro estudio publicado recientemente, también del grupo de Capinas, demostró que 50% de los casos familiares tenían una mutación en la conexina 26, mientras que en otro en el Mediterráneo es de 49%. En los casos esporádicos de esas mismas investigaciones, los números correspondientes eran de 11% y

37% respectivamente. La similaridad en la prevalencia de las mutaciones en la conexina 26 en regiones tan distantes, solo vuelve a demostrar una vez más que las distancias geográficas no se correlacionan con las distancias genéticas. Por esto, no se pueden ignorar los hallazgos europeos en el campo de la genética molecular de la sordera porque, por lo menos en regiones colonizadas por personas del mismo origen, como es el caso de varias localidades del Brasil, los aspectos genéticos son muy parecidos.

Para demostrar la repercusión de los acontecimientos adquiridos para el consejo genético, con relación al gen de la conexina 26, ilustramos a continuación tres casos. En una familia cualquiera, en que un recién nacido no tenga mutación, y los padres sean oyentes, sin historia familiar de sordera, el riesgo de recurrencia en el próximo hijo es de 14%. Si el niño sordo nace con mutación en los dos alelos, el riesgo de recurrencia es de 25%. Si los cónyuges son oyentes, siendo uno no portador de la mutación y el otro tiene los dos alelos de ese gen normales, el riesgo de recurrencia es de solo 0,075%.

En relación a las formas autonómicas dominantes no sindromáticas de deficiencia auditiva, la conexina 26 ya pierde su importancia. Otro gen ya secuenciado adquiere mayor relevancia. Es el gen COCH que es el que más frecuentemente se asocia a las formas autonómicas dominantes post-linguales, con un componente vestibular evidente. Parece que él está relacionado con algunos casos de presbiacusia, que es un término inespecífico que define las pérdidas auditivas de aparición tardía. También formas semejantes al Menière fueron asociadas a mutaciones en ese gen. Sin embargo, aún no se consigue definir que tipo de proteína codifica, su expresión es amplia en la cóclea, en las estructuras de sustentación, pero no en las células ciliadas, puede apuntar hacia la codificación de algún tipo específico de colágeno.

### **Conclusión**

Se ha avanzado mucho en el entendimiento de la fisiología coclear, se han conocido muchos genes, que tipo de proteínas codifican, y cuales son sus interferencias en la fisiología coclear. Hay progresos también en el área del consejo genético, ahora mucho más preciso. Ya es posible solicitar investigaciones de mutaciones en la conexina 26, utilizando solo una gota de sangre recogida en la prueba del talón. Ya existe, incluso experiencia con muestras de amniocentesis. Se ha demostrado el éxito de la terapia genética en cobayas ensordecidas experimentalmente con aminoglucósidos, con neoformación de células ciliadas a partir de células de sustentación del órgano de Corti. En fin, llevando en cuenta la velocidad con que se adquieren nuevos conocimientos en esta área, no será sorpresa que dentro de algún tiempo, estén disponibles protocolos de investigación de mutaciones específicas para uso clínico rutinario y, tal vez, formas de tratamiento para esas pérdidas auditivas de origen genético.

**Lecturas recomendadas**

1. Alford RL, Friedman TB, Keats BJ, Kimberling WJ, Proud VK, Smith RJ, Arnos KS, Korf BR, Rehm HL, Toriello HV. Early childhood hearing loss: clinical and molecular genetics. An educational slide set of the American College of Medical Genetics. *Genet Med* 2003; 5: 338-41-42.
2. Eavey RD, Manolis EM, Lubianca J, Merchant S, Seidman JG, Seidman C. Mutations in COCH (formerly Coch5b2) cause DFNA9. In: Kitamura K, Steel KP eds. Genetics in Otorhinolaryngology. *Adv Otorhinolaringol* 2000; 56: 101-2.
3. Izumikawa M, Miroda R, Kawamoto K, Abrashkin K, Swiderski DL, Dolan DF, et al. Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh1 gene therapy in deaf mammals. *Nature Medicine* on line 13 Feb 2005; doi: 10.1038/mm1193.
4. Lubianca Neto JF, Lu L, Eavey RD, Flores MA, Caldera RM, Sangwatanaroj S, Schott JJ, McDonough B, Santos JL, Seidman CE, Seidman JG. The Bjornstad syndrome (sensorineural hearing loss and pili torti) disease gene maps to chromosome 2q34-36. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1107-12.
5. Oliveira CA, Maciel-Guerra AF, Sartorato EL. Deafness resulting from mutation in the GJB2 (connexin 26) gene in Brazilian patients. *Clin Genet* 2002; 62: 354-58.
6. Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>, July 2005.