

Pérdida de Audición de Origen Genético y Radicales Libres

Ricardo Godinho, Roland Eavey y José Faibes Lubianca Neto

Introducción

El conocimiento en la ciencia médica, ha experimentado una total revolución. Un adelanto nunca antes oído, se ha estado llevando a cabo a medida que avanza el conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades, entre ellas la sordera. El conocimiento del genoma humano, completado en el inicio de este siglo, permitió un avance rápido hacia el conocimiento de la fascinante biología del sistema auditivo, al tiempo que reveló nuevos mecanismos moleculares de pérdida auditiva. Muchos “genes silenciosos” fueron descubiertos. Y de allí en adelante los científicos han progresado con el Proteoma humano. Actualmente nosotros estamos tratando de entender y develar los efectos de las mutaciones del ADN en la formación y funcionamiento de las estructuras del sistema auditivo, las proteínas.

Las causas genéticas de pérdida de audición, pueden ser clasificadas en **sindromica, y no-sindromica** (aislada). Las causas sindromicas, prevalecen hasta en aproximadamente 30% de los causas de pérdida auditiva, y generalmente son de tipo conductivo o mixtas. Se ha descrito más de 400 síndromes que presentan sordera como una anomalía. Muchas de estas anomalías comprenden defectos embriológicos de los oídos, y se considera que más o menos 40 genes están involucrados en estos síndromes y que ya han sido mapeados en el genoma humano, y más de la mitad han sido clonados.

En este campo nosotros hemos hecho nuestra contribución al haber mapeado el gen de el **Síndrome de Bjørnstad** (pérdida congénita de audición de tipo neurosensorial y *Pili torti*) en el locus 2q34-36. El símbolo 2q se refiere al brazo largo del cromosoma 2, y los numerales 34 y 36 son dos de las bandas de cromosomas que son presentadas en los estudios citogeneticos usando coloraciones especificas: el intervalo entre ellos da el locus entre el gen y el síndrome, esto es, la porción de ADN del cromosoma donde el gen esta localizado. Identificación y clonación es la etapa posterior en la cual nosotros podemos estudiar en detalle el cromosoma en busca de mutaciones.

Radicales libres

Radicales libres (RL) o especies reactivas al oxígeno son moléculas con un par de electrones dispares y por ende muy reactivos. Se producen constantemente en células aeróbicas, en particular por las mitocondrias y los eritrocitos. En condiciones

normales, ellos son eliminados por un eficiente sistema de desintoxicación celular compuesto por enzimas antioxidantes, glutatión, vitaminas y micro elementos. Sin embargo cuando la producción de radicales libres, supera la capacidad del sistema antioxidante, reacciones adversas al organismo se producen creando lo que se conoce como estrés oxidativo.

Los radicales libres, pueden ser producidos a través de procesos celulares normales como es el envejecimiento, y procesos patológicos, como trauma, exposición a radiación, exposición a químicos, e infección (los radicales libres son parte importante de la actividad bactericida a través de la fagocitosis celular). En algunas patologías como anemia, talasemia, y en el síndrome de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, el estrés oxidativo es mucho mayor.

Algunos estudios sugieren la posibilidad que los radicales libres pueden en un momento actuar como factores estimulantes de expresión genética.

En otorrinolaringología, los radicales libres y su acción farmacológica natural preventiva están siendo ampliamente investigados, en especial en casos de lesión coclear.

Radicales libres y pérdida de audición

El síndrome de Bjørnstad (SB) es una condición autosómica recesiva, caracterizada por hipoacusia neurosensorial y *Pili torti* asociada con una alta producción de radicales libres por la cóclea y los folículos pilosos. La pérdida de audición es congénita y varía en severidad. La afección del cabello conocida como *Pili torti*, es caracterizada por arremolinamientos del pelo, una condición en la cual la raíz pilosa está aplanada a intervalos regulares así como retorcida 180 grados sobre su eje normal, creando un cabello extremadamente frágil. Esta característica es notada temprano en la niñez.

Las afecciones tanto coclear como del cabello están relacionadas con afecciones del metabolismo de las mitocondrias, y por alta producción de radicales libres. Se cree que originalmente la mitocondria surgió a partir de bacterias aeróbicas que tenían una relación simbiótica con sustancias protoeucarióticas primitivas. Las mitocondrias son organelas semi-autónomas que se auto reproducen y que se encuentran en el citoplasma de las células. Cada mitocondria está envuelta en una doble membrana. La membrana interna está sumamente invaginada y sus proyecciones se llaman crestas.

Las mitocondrias son los sitios de la reacción de fosforilización oxidativa de la cadena de transporte de los electrones, lo que al final forma ATP.

La proteína BCS1L, con 419 aminoácidos, pertenece a la familia AAA ATPasa, asociada con muchas y diferentes actividades celulares relacionadas con conexión, degradación, y el despliegue de la estructura proteica. La BCS1L se encuentra en la parte interna de membrana mitocondrial y facilita la conexión del complejo III con los complejos IV y I, dando forma a un supercomplejo respirasoma que facilita la transferencia de electrones necesario para la síntesis de ATP.

El gen BCS1L, responsable por la SB, está localizado en el cromosoma 2q34-36. La mutación de este gen rompe la conexión de respirasomas, que es la unidad respiratoria base en la mitocondria humana.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Bjørnstad no son tan severas como

esos relacionados a otras enfermedades del metabolismo mitocondrial, tales como Deficiencia del complejo III (OMIM 606104) y el síndrome GRACILE (OMIM 603358). Las severas manifestaciones clínicas de este síndrome abarcan diferentes sistemas orgánicos relacionados con mutación genética que rompen el proceso respiratorio de la mitocondria. La deficiencia del complejo III es caracterizado por tubulopatía neonatal, encefalopatía, y fallo hepático. El síndrome de GRACILE se manifiesta con retardo de crecimiento intrauterino, aminoaciduria, colestiasis, sobrecarga de hierro, acidosis láctica, y muerte prematura.

La mutación de BCS1L modifica conexiones de los respiromas mitocondriales, reducen la actividad de los electrones transportadores de electrones y aumentan la producción de radicales libres de oxígeno. Diferentes manifestaciones clínicas parecen estar relacionados con diferentes demandas de energía por los tejidos, así como la sensibilidad del tejido a los efectos de radicales libres de oxígeno. El aumento de la producción de la producción de radicales libres también esta relacionada con el tipo de mutación de BCS1L.

La mutación responsable del síndrome de Bjørnstad aumenta la producción de radicales libres, por el Complejo I generando estrés oxidativo, en la célula y en los folículos pilosos. Modelos de estudio apoyan también otras teorías de aumento de la ototoxicidad de células reactivas al oxígeno, incluyendo la combinación de aminoglicósidos y exposición a ruidos muy altos. Debido a la propia renovación, regeneración y proliferación requeridas por las células pilosas, se requieren propiedades antioxidantes altamente eficaces. En apoyo de estas hipótesis, es importante manifestar que una gran variedad de anomalías pilosas frecuentemente presentan manifestaciones de enfermedad mitocondrial.

La especificidad hacia este tejido manifestado por el síndrome de Bjørnstad y su relación a las mutaciones manifestadas sugieren la posibilidad de una relación de efecto de pérdida de cabello y audición asociada a la edad, ya que con el envejecimiento en el síndrome de Bjørnstad, las mutaciones en BCS1L aumentan las reacciones oxígeno dependientes.

En conclusión, la gran producción de conocimiento relacionado con pérdida congénita de audición en niños, ha demostrado que existen mecanismos asociados a mecanismos fisiológicos y patológicos de la cóclea. Esto significa que el nuevo conocimiento va a abrir nuevas fronteras en la prevención y manejo de pérdida de audición.

Lecturas recomendadas

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIMTM. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins Univ (Baltimore) and NCBI, NLM (Bethesda, MD), 2005. (Accessed at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.)
2. Selvaag E. Pili torti and sensorineural hearing loss. A follow-up of Bjørnstad's original patients and a review of the literature. *Eur J Dermatol* 2000;10(2):91-7.

3. Lubianca Neto JF, Lu L, Eavey RD, et al. The Bjørnstad syndrome (sensorineural hearing loss and pili torti) disease gene maps to chromosome 2q34-36. *Am J Hum Genet* 1998;62(5):1107-12.
4. Hinson JT, Schönberger J, Keogh I, Esparza A, Godinho R, Eavey R, Seidman J, Seidman CE et al. BCS1L Mutations Cause Bjørnstad Syndrome and Elucidate Novel Tissue Sensitivities to Electron Transport Chain Defects. *N Engl J Med* 356;8:35-45
5. Sauer RT, Bolon DN, Burton BM, et al. Sculpting the proteome with AAA(+) proteases and disassembly machines. *Cell* 2004;119(1):9-18.
6. Fellman V. The GRACILE syndrome, a neonatal lethal metabolic disorder with iron overload. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(3):444-50.
7. Celera Discovery System. Celera Genomics, 2005. (Accessed 2002, at <http://www.celera.com>.)
8. Folsch H, Guiard B, Neupert W, Stuart RA. Internal targeting signal of the BCS1 protein: a novel mechanism of import into mitochondria. *Embo J* 1996;15(3):479-87.
9. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003;552(Pt 2):335-44.
10. Lefebvre PP, Malgrange B, Lallemand F, Staecker H, Moonen G, Van De Water TR. Mechanisms of cell death in the injured auditory system: otoprotective strategies. *Audiol Neurootol* 2002;7(3):165-70.
11. Bodemer C, Rotig A, Rustin P, et al. Hair and skin disorders as signs of mitochondrial disease. *Pediatrics* 1999;103(2):428-33.
12. Kregel KC, Zhang HJ. An Integrated View of Oxidative Stress in Aging: Basic Mechanisms, Functional Effects and Pathological Considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006.