

Susceptibilidade Genética à Otite Média

Margaretha L. Casselbrant e Ellen M. Mandel

Introdução

A etiologia da otite média (OM) é multifatorial, envolvendo fatores ambientais e fatores ligados ao hospedeiro. A frequência de um único episódio de OM é tão alta que não seria de se esperar que haja uma predisposição genética. Contudo, uma predisposição à efusão crônica na orelha média (ECOM) e episódios recorrentes de OM podem ter um componente genético significativo. Pode haver o envolvimento de um grande número de genes, cada um contribuindo para um aumento particular no risco da doença.

A identificação dos genes da susceptibilidade à OM irá permitir o desenvolvimento de testes moleculares que poderiam ser usados pelos médicos para atribuir risco relativo de OM para uma determinada criança e para modificar o tratamento e o acompanhamento conforme necessário. Além disso, este conhecimento irá estabelecer a base para uma compreensão melhor da patogênese da OM, que pode ser traduzido sob forma de tratamentos melhores para prevenir ou resolver a doença.

Estudos com gêmeos e trigêmeos

Estudos envolvendo gêmeos e trigêmeos têm sido usados para avaliar a hereditariedade da OM, pois são uma ferramenta poderosa para avaliar a contribuição genética para uma doença, controlando os efeitos dos fatores ambientais.^{1,2,3} Quando comparados com os gêmeos dizigotos, há uma concordância maior na taxa de doenças nos gêmeos monozigotos – evidenciando um componente genético significativo.¹ No estudo retrospectivo de Kvaerner e colaboradores², a hereditariedade estimada para OM foi de 0,74 no sexo feminino e 0,45 no masculino. Em um estudo prospectivo de Casselbrant et al.¹ com crianças acompanhadas do nascimento até cinco anos de idade, a estimativa de hereditariedade para a proporção de tempo com EOM nos primeiros dois anos de idade foi de 0,73 ($p < 0,001$). A estimativa correspondente para o sexo masculino e feminino separadamente foram 0,64 e 0,79, respectivamente. Os resultados deste estudo obtidos depois de cinco anos continuam apoiando um forte componente genético para a OM³.

Gene único candidato

Há vários transtornos/condições sindrômicas ligados a um gene único, como

a doença de Crouzon⁴, em que os pacientes estão predispostos a OM. Para a espécie humana, entretanto, a maioria das condições mendelianas expressando um maior risco de OM é caracterizada por uma imunodeficiência generalizada ou está associada a importantes anomalias craniofaciais. Como a OM é uma doença multifatorial, com contribuições da imunocompetência, da regulação inflamatória e das anomalias craniofaciais que poderiam resultar em disfunção da tuba auditiva, é provável que os determinantes genéticos sejam complexos, envolvendo pelo menos diversos *locus* com funções conhecidas e não conhecidas. As relações entre OM e diversos genes candidatos como o antígeno HLA, genes da citocina e lectina ligante de manose (MBL) foram avaliadas em estudos de caso controle. O gene humano FBXO11 é o homólogo humano do gene mutado no novo mutante de camundongo que leva à surdez jeff (Jf), um modelo para o gene único de OM⁵. Segade e colaboradores⁶ avaliaram os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene FBXO11 para associação com a OM crônica/recorrente no estudo familiar de pacientes com OM crônica com efusão / OM recorrente em Minnesota, em um grupo de 142 famílias (619 pessoas) com múltiplos indivíduos afetados. Os resultados indicaram uma associação entre o polimorfismo no gene humano FBXO11 e OM crônica com efusão / OM recorrente. Os autores formularam a hipótese de que a susceptibilidade a OM tanto no camundongo *Jeff* como nos participantes do estudo pode ser devida, em parte, a anomalias craniofaciais sutis, levando à disfunção da tuba auditiva.

Estudos genômicos para identificar as interações gene-ambiente

Os estudos com gêmeos e trigêmeos avaliaram a hereditariedade, uma estatística populacional para esclarecer se uma característica é hereditária. A análise das ligações e associações pode identificar regiões genéticas ou genes candidatos que influenciam uma determinada característica ou doença. Atualmente, há dois estudos de grande escala usando a análise global de ligações genéticas para identificar genes candidatos/genes marcadores associados com a susceptibilidade à OM. Daly e colaboradores⁷ conduziram uma análise das ligações de todo o genoma de 591 indivíduos que incluiu 238 pares de familiares afetados com OM crônica com efusão e/ou OM recorrente. A análise de ligação não paramétrica de ponto único demonstrou evidências de que as regiões dos cromossomos 19q e 10q contêm genes que contribuem para a susceptibilidade a OM crônica com efusão / OM recorrente. O mapeamento das duas regiões após a análise de ligações em múltiplos pontos fortaleceu ainda mais a evidência desta ligação⁸. Alguns potenciais genes candidatos posicionados na região 19q da ligação são: o gene do receptor KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptor*) e transcrições semelhantes a imunoglobulina (ILT Ig-like transcripts), enquanto a região 10q contêm uma disintegrina e metaloproteinase do Domínio 8 (ADAM8). Estes resultados sugerem que as regiões de 19q e 10q contêm genes que contribuem para susceptibilidade à OM crônica com efusão / OM recorrente.

O segundo estudo foi realizado no *ENT-Research Center do Children's Hospital* de Pittsburgh. A coleta de amostras de DNA de 500 pares de irmãos com um histórico de colocação de tubo de timpanostomia (ou tubo de ventilação), seus pais e irmãos não afetados já foi completada. A análise dos dados está em andamento.

Genes identificados pela análise de expressão

O curso da doença em um episódio de OM é orquestrado pela supra e infra regulação de um grande número de genes para produzir uma resposta imuno-inflamatória coordenada e modulada pelo *feedback*. Muitas das moléculas sinalizadoras usadas no controle deste processo são conhecidas como tendo variantes polimórficas (como as citocinas). Os polimorfismos funcionais nos vários genes podem levar a níveis diferentes de controle e regulação do processo inflamatório e é razoável sugerir que a apresentação da doença pode ser afetada pelos genótipos e/ou haplótipos do indivíduo para estas variantes.

Emonts e colaboradores⁹ obtiveram amostras do DNA de 348 crianças com dois ou mais episódios de OMA, que estavam participando de um teste randomizado, controlado de vacinação contra pneumococos para prevenção de OMA, e de 463 adultos saudáveis como controles. Os polimorfismos em TNFA, IL1B, IL4, IL6, IL10, IL8, NOS2A, C11NH, PARP, TLR2 e TLR4 foram genotipados. Os pesquisadores compararam então as distribuições de genótipo nas crianças com OMA recidivante com as distribuições nos controles e, dentro do grupo de pacientes, o número de episódios de OMA antes da imunização e a resposta clínica e imunológica frente à vacina conjugada contra pneumococos. Os resultados sugeriram que **a variação nos genes inatos da resposta imunológica**, como alelos TNFA-863A, TNFA-376G, TNFA-238G, IL10-1082A e IL6-174G, como os alelos das seqüências promotoras que podem alterar a produção de citocina, **pode contribuir para uma situação propensa à otite**. Os autores também relataram uma associação entre os polimorfismos do TNFA promotor e a produção específica de IgG, depois da vacinação contra pneumococos.

A lectina ligadora de manose – *mannan-binding lectin* – (MBL)¹⁰ é uma lectina do tipo C, que desempenha um importante papel na defesa imunológica inata ligando-se aos microorganismos e iniciando a via da lectina de ativação do complemento. Há uma ampla variação nas concentrações séricas de MBL no homem, e uma concentração baixa parece estar associada com um aumento do risco de infecção. As diferenças nos níveis circulantes de MBL podem, até certo ponto, ser explicadas por sete haplótipos *MBL2* comuns. Wiertsema e colaboradores¹⁰, entretanto, puderam demonstrar polimorfismos adicionais de um único nucleotídeo dentro de sete haplótipos comuns, que contribuíram para a variação dos níveis séricos de MBL em uma coorte de crianças com otite média aguda (OMA) recorrente. Também puderam demonstrar que os polimorfismos do gene *MBL2* têm importância clínica para a susceptibilidade a OMA em crianças menores de dois anos de idade quando as respostas imunológicas adaptativas ainda são imaturas.

Novos estudos sobre estas vias poderão ajudar a explicar o papel dos genes candidatos para a susceptibilidade a OM, identificados pelos métodos descritos acima.

Conclusões

É pouco provável que genes com polimorfismo único sejam responsáveis por grande parte do componente hereditário, mas genes únicos podem contribuir para a susceptibilidade sob condições específicas. Os estudos de ligação na

escala do genoma trazem a promessa de identificar um grande número de genes candidatos de susceptibilidade. Uma interpretação de como estes genes candidato pode afetar a susceptibilidade e/ou apresentação da doença pode ser conseguida por estudos paralelos em andamento, enfocando o papel da expressão gênica na coordenação e orquestração da inflamação mucosa da orelha média. Através de uma compreensão melhor da interação gene-ambiente, a ciência médica pode identificar novos alvos para uma possível intervenção que levará a tratamentos e métodos preventivos melhores.

Referências bibliográficas

1. Casselbrant ML, Mandel EM, Fall PA, et al. The heritability of otitis media: a twin and triplet study. *JAMA* 1999;282:2125-2130.
2. Kvaerner KJ, Harris JR, Tambs K, Magnus P. Distribution and heritability of recurrent ear infections. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:624-632.
3. Casselbrant ML, Mandel EM, Rockette HE, et al. The genetic component of middle ear disease in the first 5 years of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:273-278.
4. Preston RA, Post JC, Keats BJ. A gene for Crouzon craniofacial dysostosis maps to the long arm of chromosome 10. *Nat Genet* 1994;7:149-153.
5. Hardisty RE, Erven A, Logan K, et al. The deaf mouse mutant *Jeff (Jf)* is a single gene model of otitis media. *JARO* 2003;4(2):130-138.
6. Segade F, Daly KA, Allred D et al. Association of the FBXO11 gene with chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media: the Minnesota COME/ROM Family Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(7):729-33.
7. Daly KA, Brown WM, Segade F, et al. Chronic and recurrent otitis media: a genome scan for susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2004;75:988-97.
8. Sale M, Perlegas P, Marion M et al. Fine mapping of two loci influencing chronic otitis media with effusion and/or recurrent otitis media (COME/ROM). Presented at 9th International Symposium on Recent Advances in Otitis Media, St. Pete Beach, FL June 3-7, 2007.
9. Emonts M, Veenhoven RH, Wiertsema SP et al. Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TFNA, IL6, IL10, and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media. *Pediatrics* 2007;120:814-23.
10. Wiertsema SP, Herpers BL, Veenhoven RH et al. Functional polymorphisms in the mannan-binding lectin 2 gene: effect on MBL levels and otitis media. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1344-50.