

Artículo original

Genes, proteínas y mutaciones involucradas en la fisiopatología de la audición.

*Biól. Fabiola Huesca Hernández, **Biól. Juan E. Domínguez-Aburto López

Resumen

Dada la importancia de la Sordera como problema de Salud Pública, su estudio se ha incrementado en todos los países. Descubriéndose muchos genes, locus y las mutaciones asociadas, siendo detectados identificados e investigados, dando la oportunidad para entender mecanismos moleculares subyacente a daño auditivo y al proceso auditivo normal.

El presente trabajo hace una revisión de estos avances y presenta los principales genes, proteínas y mutaciones que se han asociado a sordera para entender la fisiopatología de la audición.

La mayoría de las sorderas hereditarias se vinculan con mutaciones en genes relacionados con el flujo de iones, de proteínas estructurales del oído interno y de proteínas del citoesqueleto de las células ciliadas del órgano de Corti. Se espera que se encuentren y caractericen más genes. Las implicaciones clínicas de esta explosión de conocimientos sobre las causas de las sorderas son muy importantes. La herencia es una fuente muy grande de Sorderas, y la prevención es el único recurso para reducir la gran incidencia, por lo cual hay que generar, aplicar, y discutir su conocimiento.

Introducción

Genes simples únicos han sido identificados por ser patogénicos de sorderas no sindrómicas, sorderas sindrómicas y en algunos casos con múltiples formas de sordera ^{1,2}.

Se cree que cien genes estén involucrados en los desórdenes auditivos, varios de estos genes fueron identificados recientemente por clonación posicional o candidatos a posición de genes ³.

Se espera que se encuentren y caractericen muchos más genes, aportándonos un mejor entendimiento de los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de la audición.

La cóclea es un complejo órgano compuesto por varios tipos celulares y regiones especializadas necesarias para el proceso normal de la audición. La mayoría de las sorderas de origen genético se vinculan con mutaciones en genes relacionados con el flujo de iones, de proteínas estructurales del oído interno y de proteínas del citoesqueleto de las células ciliadas del Órgano de Corti. Los productos de las proteínas de estos genes incluyen canales iónicos, conexinas, factores de transcripción, proteínas estructurales de cóclea y proteínas mitocondriales. Estos genes recién descubiertos han dejado como legado un conocimiento de un grupo de proteínas que por lo regular intervienen en la fisiología de la audición, y cuya alteración estructural o ausencia determina sordera. A continuación describiremos algunas.

Uniones de brecha. (Uniones Gap) Los desórdenes auditivos afectan a 1 en 2000 recién nacidos. Arriba del 50% de estos pacientes presentan sordera prelingual no sindrómica autosómica recesiva en diferentes poblaciones, causada por la mutación del gen que codifica la función de la proteína de brecha (gap-junction). ⁴

Las proteínas de unión de brecha intercelulares determinan el paso directo de pequeñas moléculas incluyendo iones, metabolitos etc. son canales de comunicación están determinados por subunidades proteicas llamadas conexinas, codificadas por una familia de genes ^{5,2}.

Conexinas (Cx) Las conexinas son una familia de proteínas integrales de membranas que forman 4 dominios transmembranales, se encuentran en las uniones intercelulares de tipo hendidura. Estas uniones o canales intercelulares, constituyen el sistema principal de comunicación e intercambio de electrolitos, metabolitos y mensajeros secundarios entre las células. Cada canal se compone de 2 mitades denominadas conexiones y cada conexión está constituida por 6 moléculas de conexina. En mamíferos se han descrito hasta el momento 13 tipos de conexinas diferentes, cada una de las cuales presenta una localización tisular específica ⁶.

De la purificación de las uniones de brecha celulares se obtuvieron proteínas conexinas, de

*Lab. de Genética. Instituto de la Comunicación Humana. CNR, Ssa.

**Jefe del Lab. de Genética
Instituto de la Comunicación Humana, CNR, Ssa.

acuerdo con la similitud de secuencias se clasifican en dos grupos de conexina la alfa y la beta, llamadas GJA o GJB están presentes en muchos tejidos y difieren de tejido a tejido.^{5,2}

El Gen Conexina 26 (Cx26) del grupo beta, localizado en el brazo corto del cromosoma 13 (13q12), codifica para la proteína GJB2 (Gap Junction Beta 2).^{4,2} Se expresa en varias estructuras del oído interno, como son la estra vascular, la prominencia espiral y el limbo espiral de la cóclea. Se ha postulado que el papel principal de los canales de CX26 a ese nivel, sería asegurar el flujo de los iones potasio requeridos para el mecanismo fisiológico de la audición.⁶ Mutaciones en este gen han sido descubiertas (DFNA3) y (DFNB1) y desde entonces se ha encontrado que son prevalentes en la población sorda (sorderas no sindrómicas) Arriba del 50% de todos los pacientes con sordera prelingual no sindrómica en diferentes poblaciones presenta una mutación en el gen que codifica la proteína de uniones de brecha (GJB2 gap-junction protein) conexina 26 en el locus DFNB1 sobre el cromosoma 13q12.^{4,7}

Las sorderas no sindrómicas prelinguales constituyen el defecto sensorial hereditario más frecuente que se conoce. Las mutaciones en el gen de la conexina 26 (CX26), locus DFNB1, dan cuenta del 50 al 60 % de estas hipoacusias prelinguales con herencia autosómica recesiva, de 20 % de todas las sorderas infantiles y se han encontrado en portadores sanos de poblaciones caucásicas con una frecuencia que oscila entre 1 a 2,8 %.^{6,5,2}

Estudios de población han estimado la frecuencia del homocigoto para el alelo mutado de 30 del G en 1 en 10,000. Dado que la frecuencia de la sordera infantil es de casi 1 en 1,000 y que la mitad de ellas son genéticas, la mutación de 30 del G ocasiona el 10% de todas las sorderas infantiles y 20% de todas las sorderas infantiles hereditarias. Así se sabe que 10% de los casos esporádicos de sordera congénita son homocigos para DFNB1.^{5,8}

El tipo de sordera DFNB1 tiene una herencia que se denomina Digénica. En la que un individuo sano tiene cuatro copias de genes. Dos copias para GJB2 y dos copias de GJB6, cuando un individuo recibe de sus padres dos copias mutadas, estará afectado de sordera. Este patrón de herencia digénica se debe a que las proteínas codificadas por estos genes, la Cx 26 y Cx 30 están relacionadas funcionalmente. Ambas se expresan en las mismas células del oído interno y participan en el reciclaje de los iones potasio durante el mecanismo molecular de la audición.⁹

La mutación GJB2 (Cx26) ha sido identificada en familias afectadas con sordera y Keratoderma mutilante.³

Muchos genes han sido descritos para Sorderas no sindrómicas recesivas, un solo locus DFNB1 aparece en una alta proporción de casos, con variabilidad dependiendo de la población.

Otros genes conexinas involucrados en sorderas.

La proteína GJB3 es un miembro de la gran familia de proteínas involucradas en la formación de uniones Gap, las cuales permiten el paso directo de pequeños iones y moléculas entre células vecinas. Esta proteína está relacionada con el reciclaje de iones de potasio endolinfático en las células ciliadas durante la transducción del sonido.^{10,11}

La mutación en conexina 31 Cx 31 (GJB3), se ha identificado en dos desórdenes diferentes: Sordera¹² y en enfermedades de piel y sordera, eritrodermatitis variabilis (EKV). La mutación. La penetrancia de la mutación GJB3 en el fenotipo de sordera es variable⁴.

GJB1 (Cx32), es responsable de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada a X Tipo I

El gen GJB6 (Cx30) codifica Conexina 30 que se expresa en el oído interno. Se sugiere que esta mutación en el complejo del locus DFNB1, contiene dos genes GJB2 y GJB6 pueden resultar en una sordera prelingual con patrón hereditario monogénico o digénico. La delección a 342 Kb en GJB6 es la segunda mutación más frecuente causante de sordera prelingual en población española. Y Recientemente se le ha relacionado con Sordera dominante en una familia Italiana.^{4,5}

La fisiopatología exacta de las conexinas en el oído se desconoce.

Canal de Potasio. Los canales de potasio son proteínas transmembranales que regulan la señal eléctrica y la composición iónica de los fluidos biológicos. Los canales de potasio son tetrámeros de subunidades idénticas, con cuatro asas altamente conservadas que se combinan para formar el poro electivo del ion; KCNQ4 se expresa en cóclea. La acción de este gen suprime el flujo normal de potasio y ejerce un efecto mutante negativo que determina pérdida auditiva de manera autosómica dominante (DFNA2).^{5,8}

Polimerización de actina. En Drosophyla y en el ratón, la polimerización de la actina participan proteínas que interactúan con la proteína Diafanus, Por medio de transcriptasa reversa y la reacción en cadena de la polimerasa se detecto un defecto en esta proteína de la cóclea de pacientes portadores del gen DFNA1, la proteína es ubicua, porque se concluyó que las células ciliadas de oído interno son sensibles particularmente al mantenimiento apropiado de su citoesqueleto de actina. La mutación determina un defecto en al función y sordera^{5,8}.

El gen Diaphanous (HDIA1) localizado en el brazo corto del cromosoma 5 (5q31), codifica para

la proteína diaphanous. Se demostró que una mutación en este gen era la responsable de la sordera no sindrómica autosómica dominante (DFNA1) en una familia de Costa Rica (Sordera de los Monje)¹². La proteína diaphanous se encuentra expresada en el cerebro, corazón, placenta, pulmón, riñón, páncreas, hígado, músculo esquelético y cóclea. Se cree que esta proteína está involucrada en la regulación de la polimerización de la actina y que el papel que desempeña en la audición es el de regular la polimerización en las células ciliadas del oído interno¹⁰.

Miomocinas. (MYO) Son moléculas que usan la energía liberada de la hidrólisis del ATP para generar fuerza y movimiento a lo largo de los filamentos de la actina y son de dos clases: las miomocinas convencionales y las miomocinas no convencionales que no forman filamentos bipolares pero que son importantes en los movimientos intracelulares en las células no musculares.⁸

La miosina VIIA es una miosina no convencional, cuyas mutaciones también pueden dar origen a sordera recesiva no sindrómica en el humano.¹³ Se encuentra localizada en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13.5) Dos genes de miomocinas no convencionales MYO7A (MIM 276903) y MYO15 (MIM 60266)¹⁴ juegan un rol crítico en la integridad de los estereocilios. En adición de la importante función de MYO7A en el oído interno, como en la etiología de DFNA11 (MIM 601317) y en DFNB2 (MIM 600060) e involucrada en el síndrome de Usher Tipo 1B (USH1B, MIM 276903), demuestran que la interacción de macromoléculas similares son requeridas para la función propia de oído y ojo.^{5,8,11}

También se ha observado que la MYO6 (MIM 600970) resulta en la desorganización y fusión de los estereocilios en el ratón Snell's waltzer, por lo que se predice su papel crucial en el anclaje de los estereocilios en el oído interno.²

Mutaciones en este gen han sido descubiertas en sordera no sindrómica autosómica dominante (DFNA 11), sordera no sindrómica autosómica recesiva (DFNB2) y Síndrome de Usher (USH1B). La proteína MYO7A se expresa en las estereocilias de las células ciliadas internas y externas del órgano de Corti y en las células epiteliales y células fotorreceptoras de la retina.^{2,10}

El gen MYO 15, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2) y mutaciones en este gen causan sordera no sindrómica autosómica recesiva tipo 3 (DFNB3). Se cree que la proteína codificada por este gen está involucrada en la transducción del sonido.⁵

La compleja naturaleza del epitelio sensorio del órgano de Corti, y la alta organización de los estereocilios, son estructuras necesarias para el

mantenimiento de la función auditiva del órgano de Corti, esto es soportado por el número de sorderas asociadas a mutaciones de genes que codifican proteínas estructurales en células ciliadas.

Colágenas: Varias colágenas son importantes en la integridad de muchos órganos y sistemas y el oído interno no es la excepción.¹⁰

Membrana Tectorial. La membrana tectorial es la matriz extracelular del oído interno que esta en contacto con los conglomerados estereociliares de las células sensitivas ciliadas relacionadas. El sonido moviliza las células ciliadas relacionadas con al membrana tectorial, lo cual origina fluctuaciones de los potenciales de membrana que trasducen el sonido en señales eléctricas. La alfa tectorina es el mayor componente no colágeno de la membrana tectoria; se han encontrado mutaciones de dos tipos de sordera no sindrómica con defectos de la alfa-tectorina. DFNA12/DFNA8 y recesiva DFNB21.^{2,5,8}

La presencia de la proteína mutada causa la pérdida de células del limbo y ligamento espiral y la acumulación de depósitos acidofílicos en los canales del nervio y en tejidos de soporte del Órgano de Corti, permitiendo la compresión del nervio coclear. La importancia de la membrana tectoria, que está compuesta por una matriz extracelular es apoyada por los hallazgos de que Las mutaciones en TECTA proteína que codifica la membrana tectoria, en sorderas no sindrómicas dominantes DFNA 8/12.⁸

El gen TECTA está localizado en brazo largo del cromosoma 11 (11q22-q24). Mutaciones en este gen han sido descubiertas en sordera no sindrómica autosómica dominante (DFNA8 y BFNA12). La proteína a tectorina junto con la proteína b tectorina se unen para formar la matriz no-colagenosa de la membrana tectorial.

El movimiento en la membrana basilar con respecto a la membrana tectorial conlleva un cambio en el potencial de las células sensoriales, traduciendo el sonido a señales eléctricas.¹⁰

COCH: El gen COCH fue aislado de coclea fetal humana y es expresado en coclea y sistema vestibular.^{14,4}

Con el aislamiento de genes expresados en cóclea se construyó una genoteca de cDNA de feto Humano a partir del cual se identificó un gen coclear altamente conservado cuya fisiología no se conoce bien, pero que se encuentra mutado en DFNA9 y se transmite a la proteína cocleína.⁸

Coch-5B2 fué mapeado en el cromosoma 14q11.2-q13, por análisis de hibridación de células somáticas y FISH en una región ligada a marcadores de DFNA9, (Sordera neurosensorial no sindrómica autosómica dominante.)¹⁴

Estas áreas corresponden a estructuras del oído interno humano que muestran el único hallazgo

histológico de depósitos acidófilos homogéneos en pacientes con DFNA9. ⁴ DFNA9, sordera no sindrómica dominante con patología vestibular es causada por mutaciones en COCH.

Col11a2: En microscopio electrónico se observa la membrana tectoria de ratón con disminución en la organización de las fibras de colágena. Otros revelan malformación ultraestructural de oído interno asociada a hipoacusia no sindrómica y sugieren anomalías en membrana tectoria pueden ser relacionadas. Ratones con disrupciones blanco de Col11a2 muestran hipoacusia con la etiología de hipoacusias sensorineurales que primariamente afectan frecuencias medias. (DFNA13) ¹⁵.

El gen POU4F3 está localizado en el cromosoma 5q31. Mutaciones en este gen son responsables de la sordera no sindrómica autosómica dominante DFNA15. La proteína codificada por el gen POU4F3 es un factor de transcripción de la familia POU, el cual está involucrado en la diferenciación del nervio auditivo (VIII par craneal). ^{10,5}

Gen POU3F4: El locus más involucrado en las sorderas ligadas a X está localizado en el cromosoma Xq21.1. Mutaciones en este gen han sido detectadas en familias con sordera no sindrómica ligada a X (DFN3). La proteína codificada por el gen POU3F4 es un actor de transcripción de la familia POU, los cuales tienen una función como reguladores críticos en el desarrollo y determinación de fenotipos celulares ^{5,10}.

El gen PDS está localizado en el brazo largo del cromosoma 7(7q22-q31.1). Mutaciones en este gen son responsables de la sordera no sindrómica autosómica recesiva (DFNB4) y del Síndrome de Pendred. Se cree que la proteína codificada por el gen PDS es un transportador iónico presente en la glándula tiroidea y en el oído interno. ^{10,5}

TMC1: (transmembrane cochlear-expressed gene 1) Gen Coclear Transmembranal.1. Se ha asociado con falta de respuestas auditivas y degeneración de células ciliadas. Y con sorderas dominantes y recesivas (DFNA36 y DFNB7/11). ⁵

Tmc1 mRNA es expresado en células ciliadas en la cóclea y vestíbulo de oído interno de ratón recién nacido. ¹⁶

Proteínas EYA: Interactúan con miembros de proteínas SIX y DACH, regulando el desarrollo embrionario temprano. EYA4 son importantes en el desarrollo posterior para continuar la función de maduración de órgano de Corti. DFNA10, ¹⁷ gen IGF-1. forma parte de la familia de factores de insulina, tiene la misión en el adulto: regular las acciones de la hormona del crecimiento. La carencia de un factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) parece que está asociada a determinadas alteraciones del oído interno.

La carencia del gen IGF-1 afecta la maduración de la cóclea en el ratón. ⁵

El desarrollo postnatal de la cóclea depende de la presencia del gen IGF-1 para mantener y diferenciar las neuronas del ganglio coclear, así como para la maduración y funcionalidad del órgano de Corti.

Otogelina. Es una proteína de N-glucosilada presente en membranas acelulares que cubren parcialmente el oído interno y permiten el anclaje al neuroepitelio: en la cóclea, la membrana tectorial, sobre el órgano de Corti; y en el vestíbulo, las membranas otoconiales sobre las máculas saculares y utriculares; así como en las crestas ampulares de los tres conductos semicirculares. Estas membranas participan en el mecanismo de transducción. Por su ubicación genómica OTOG es un gen candidato para DFNB18. ⁸

Conclusiones

La compleja naturaleza del epitelio sensorio del órgano de Corti, y la alta organización de los estereocilios, son estructuras necesarias para el mantenimiento de la función auditiva del órgano de Corti, esto es soportado por el número de sorderas asociadas a mutaciones de genes que codifican proteínas estructurales en células ciliadas.

La mutación en el gen DFNB1 (gene de Cx 26) es el más frecuentemente involucrado en sorderas no sindrómicas, es el responsable de la mitad de todos los casos de sorderas prelinguales autosómicas recesivas, y Cx 30 sería el segundo más frecuente.

Los productos de las proteínas de estos genes incluyen canales iónicos, conexinas, factores de transcripción, proteínas estructurales de cóclea y proteínas mitocondriales.

Actualmente la prevención es uno de los pocos recursos para reducir la gran incidencia de sorderas genéticas, por ello hay que generar, aplicar y discutir su conocimiento.

Se espera se encuentren y caractericen muchos más genes, aportándonos un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en el proceso de la audición.

Referencias

1. Kimberling WJ, (1999) Hereditary deafness. Am J of med genetics (semin med. Genet) 89:121-122
2. Resendes BL, Williamson RE, and C. Morton (2001) At the Speed of sound: Gene Discovery in the Auditory system. Am. J. Hum. Genet. 69:923_935, 2001
3. Rabionet R, Gasparini P, Estivill X. (2002) Connexins and deafness Homepage. World wide web URL: <http://www.iro.es/cx26deaf.html>

4. del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Alvarez A, Telleria D, Menendez I, Moreno F. (2002) A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Engl J Med* 2002 Jan 24;346(4):243-9
5. Van Camp G and R. Smith, (2002) The Hereditary Hearing loss Homepage.
6. Menéndez I, I del Castillo I, B. Carrillo, M Villamar, D M Ponce de León, D Uriarte y F Moreno (2001) Mutaciones del gen de la conexina 26 (GJB2) en familias cubanas con sorderas no sindrómicas autosómicas recesivas *Rev Cubana Invest Biomed* 2001;20(3):167-72
7. Cohn ES and PM Kelley (1999) Clinical Phenotype and Mutations in connexin 26 (DFNB1/GJB) the most common causa of childhood hearing Loss. *Am J of med Genetics* (Sem Med genet 89:130-136 1999)
8. Ramírez Dueñas ML (2001) Sordera de causa Genetica. In *Genética clínica*. Ed. Guizar- Vazquez J. Manual Moderno, México:545-562.
9. Moreno F. (2002) Segunda Mutación más frecuente de sordera congénita profunda. <http://www.sordos-axenfeld.com/notici61.htm>
10. Lattig M C y. Marta Lucía Tamayo F., (2001) Avances en la genetica de las Sorderas. http://www.encolombia.com/pediatria_avances_genetica.htm
11. Liu XZ, Walsh J, Mburu P, Kendrick-Jones J, Cope MJ, Steel KP, Brown SD (1997). Mutations in the myosin VIIA gene cause non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1997 Jun;16(2):188-90
12. Leon PE, Raventos H, Lynch E, Morrow J, King MC. 1992 The gene for an inherited form of deafness maps to chromosome 5q31. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 Jun 1;89(11):5181-4
13. Salamanca GF (1998). Tras las huellas del silencio: los genes que originan la sordera. *Gacc Méd Vol* 134 No. 4 Jul-agost-1998
14. OMIM (2003) Online Mendelian Inheritance in Man, Mckusick <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
15. Willems PJ (2000) Genetic causes of hearing loss. *The New England J of Med* vol 342(15):1101-1109. April 2000
16. Kurima K, Peters LM, Yang Y, Riazuddin S, Ahmed ZM, Naz S, Arnaud D, et al (2002) Dominant and recessive deafness caused by mutations of a novel gene, TMC1, required for cochlear hair-cell function. *Nat Genet* 2002 Mar;30(3):277-84
17. Wayne S, Robertson NG, DeClau F, Chen N, Verhoeven K, Prasad S, Tranebjarg L, Et al (2001) Mutations in the transcriptional activator EYA4 cause late-onset deafness at the DFNA10 locus. *Hum Mol Genet* 2001 Feb 1;10(3):195-200