

## Genética molecular da deficiência auditiva não-sindrômica

## Molecular genetics of non-syndromic deafness

Vânia B. Piatto<sup>1</sup>, Ellen C.T. Nascimento<sup>2</sup>, Fabiana Alexandrino<sup>3</sup>, Camila A. Oliveira<sup>4</sup>, Ana Cláudia P. Lopes<sup>5</sup>, Edil Lúcia Sartorato<sup>6</sup>, José Victor Maniglia<sup>7</sup>

Palavras-chave: deficiência auditiva, não-sindrômica, genética molecular.  
Key words: deafness, non-syndromic, molecular genetics.

### Resumo / Summary

Aproximadamente 1/1000 recém-nascidos apresentam deficiência auditiva congênita, sendo 60% dessas de etiologia genética. Na maioria dos casos, a deficiência auditiva é uma doença multifatorial causada por ambos os fatores, genéticos e ambientais. A genética molecular da deficiência auditiva tem apresentado grandes avanços na última década, pois os genes responsáveis pela deficiência auditiva hereditária vêm sendo progressivamente mapeados e clonados. Esta revisão enfatiza a deficiência auditiva não-sindrômica, uma vez que os genes envolvidos nesse tipo de deficiência foram identificados recentemente.

One in every 1.000 newborn suffers from congenital hearing impairment. More than 60% of the congenital cases are caused by genetic factors. In most cases, hearing loss is a multifactorial disorder caused by both genetic and environmental factors. Molecular genetics of deafness has experienced remarkable progress in the last decade. Genes responsible for hereditary hearing impairment are being mapped and cloned progressively. This review focuses on nonsyndromic hearing loss, since the gene involved in this type of hearing loss have only recently begun to be identified.

<sup>1</sup> Professora do Departamento de Anatomia (FAMERP), Médica Pediatra (Hospital de Base – FUNFARME).

<sup>2</sup> Graduanda da 6ª Série Medicina – FAMERP.

<sup>3</sup> Biomédica, Doutoranda em Ciências Médicas – UNICAMP.

<sup>4</sup> Biomédica, Doutoranda em Ciências Médicas – UNICAMP.

<sup>5</sup> Professora do Departamento de Anatomia – FAMERP.

<sup>6</sup> Pesquisadora do Laboratório de Genética Humana do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) – UNICAMP.

<sup>7</sup> Chefe da Disciplina de Otorrinolaringologia e Diretor Executivo da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP – FAMERP.

Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP (FAMERP) – Av. Brigadeiro Faria Lima 5416,

Vila São Pedro 15090-000 São José do Rio Preto SP Tel (0xx17) 210-5700.

Endereço para correspondência: Vânia Belintani Piatto – Rua Frei Baltazar 415 Vila Maria 15025-390 São José do Rio Preto SP.

E-mail: [vabp@bol.com.br](mailto:vabp@bol.com.br)

Apresentado no Simpósio Eventos em Otorrinolaringologia, 16-17 de Maio de 2003 (FAMERP), 7º Congresso da

Sociedade Centro-Brasileira de ORL 20-21 de Junho de 2003 (Ribeirão Preto, SP).

Artigo recebido em 01 de julho de 2003. Artigo aceito em 26 de março de 2004.

---

## INTRODUÇÃO

---

Nos países desenvolvidos, aproximadamente 1/1000 crianças apresentam deficiência auditiva severa ou profunda ao nascimento ou na infância, na fase pré-lingual. Em cerca de 60% dos casos a etiologia da deficiência auditiva é hereditária, 30%, adquirida e 10%, de etiologia idiopática. As formas não-sindrômicas são responsáveis por 70% dos casos de etiologia hereditária e as sindrômicas por 30% desses. Dentre as formas de herança, a autossômica recessiva é a mais freqüente (75%-85%), seguida pela dominante (12-13%) e ligada ao X ou mitocondrial por 2%-3% dos casos de deficiência auditiva não-sindrômica.<sup>1,2</sup>

As deficiências auditivas sindrômicas ou as de herança autossômica dominante podem ocasionar alterações de condução, sensorineural ou ambas. Em contraste, as não-sindrômicas pré-linguais ou as formas de herança autossômica recessiva são quase que exclusivamente sensorineurais.<sup>1,2</sup> As anomalias sindrômicas ocasionadas pela rubéola, toxoplasmose, citomegalia, sífilis ou uso de drogas no período gestacional, que podem cursar com distúrbio de audição, são congênitas mas não de origem genética, como são as outras formas sindrômicas de deficiência auditiva. Várias dessas síndromes já foram descritas, e os genes mapeados e clonados.<sup>1</sup>

Alguns dos genes identificados, que ocasionam as formas sindrômicas, são também responsáveis por formas isoladas de deficiência auditiva. Nenhuma correlação direta pode ser delineada entre o tipo de mutação e a associação com a forma de deficiência auditiva sindrômica ou não-sindrômica. Além disso, análises de fenótipos juntamente com a detecção de mutações em algumas famílias afetadas pelas síndromes de Pendred ou Usher, por exemplo, revelaram que o gene mutante dessas síndromes pode também ocasionar deficiência auditiva não-sindrômica. Nesses casos, é altamente provável que genes modificadores sejam um fator de contribuição.<sup>3</sup>

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão de alguns genes até o momento descritos que, quando mutantes, ocasionam as mais variadas formas de deficiência auditiva não-sindrômica: autossômica recessiva, dominante, de transmissão ligada ao X e as mitocondriais. Foram selecionados artigos catalogados na base de dados OMIM por meio da MedLine, como mecanismo de busca, com os descritores “*deafness*” e “*non-syndromic*”. Os artigos selecionados foram aqueles que forneceram as mais recentes informações dos genes envolvidos e suas respectivas proteínas, com seus locais de expressão na cóclea e o quadro clínico audiológico.

---

## REVISÃO DA LITERATURA

---

### **Nomenclatura das Deficiências Auditivas Não-Sindrômicas**

Convencionou-se denominar as diferentes localizações

cromossômicas das formas não-sindrômicas de surdez genética com a sigla DFN (proveniente do inglês *deafness*) acrescida das letras A ou B, significando forma de transmissão autossômica dominante (DFNA) e recessiva (DFNB), respectivamente. Quando se denominar DFN isoladamente, trata-se de surdez de transmissão ligada ao cromossomo X. Após as letras, há um número inteiro, indicando a ordem da descoberta do gene.<sup>2</sup>

### **Fisiologia da Audição**

Para o entendimento das conseqüências de mutações em genes que regulam o processo da audição, há necessidade do conhecimento da fisiologia coclear normal.<sup>4</sup> Após estímulo sonoro, a energia mecânica do som é convertida em sinal elétrico (transdução mecanoelétrica) nas células ciliadas externas da cóclea. Na superfície apical dessas células ciliadas, projetam-se microvilosidades especializadas, os estereocílios, consistindo, estruturalmente, de cório com actina e revestimento externo de miosina, os quais oscilam em resposta ao som que, secundariamente ao movimento do estribo na janela oval, movimentam o líquido que circunda as células ciliadas. Essa deflexão dos estereocílios adjacentes abre os canais de transdução, existentes nos mesmos, permitindo um influxo de potássio da endolinfa para ambas as células ciliadas, causando despolarização da membrana celular ativando os canais de cálcio da superfície basolateral da membrana que são sensíveis às alterações de voltagem e o subsequente influxo de cálcio provoca liberação de vesículas, contendo neurotransmissores, nos terminais sinápticos do VIII par craniano. Dessa forma, após estímulo sonoro, as células ciliadas ficam hiperpolarizadas, com alta concentração de potássio intracelular. Para que nova excitação da célula seja possível, o potássio tem que ser removido. Esse movimento de íons potássio das células ciliadas para as células de sustentação da cóclea retornando para a endolinfa é feito por meio de comunicações intercelulares especializadas, as junções comunicantes ou junções do tipo *gap*, existentes entre as células de sustentação, nos fibrócitos do ligamento espiral e limbo espiral.<sup>4</sup>

### **Genética Molecular das Deficiências Auditivas Não-Sindrômicas**

#### **Proteínas codificadas geneticamente com expressão nas células ciliadas da cóclea:**

##### 1) Proteínas não-convencionais miosinas:

As proteínas não-convencionais miosinas formam uma família que se divide em 16 classes, sendo encontrada em maior quantidade nas células não-musculares.<sup>5</sup> São menores que a miosina muscular e, por isso, também denominadas de mini-miosinas. Essas proteínas motoras formam filamentos que se movem ao longo dos filamentos

de actina utilizando a energia gerada pela hidrólise de ATP. Na cóclea, têm sido implicadas na formação e nos movimentos de expansão da membrana citoplasmática, nos movimentos das vesículas sinápticas e no sinal de transdução das células ciliadas externas e internas.<sup>5</sup>

a) Miosina VIIA: é expressa nas células ciliadas da orelha interna e em uma variedade de células epiteliais que apresentam microvilosidades apicais, além das células fotorreceptoras da retina. Na cóclea, a proteína está presente ao longo dos estereocílios, próxima à junção entre as células ciliadas e as células de sustentação e presente também na região sináptica. O gene MYO7A, localizado no cromossomo 11 (11q13.5), possui 49 exons que codificam a proteína não-convencional miosina VIIA (2215 aminoácidos).<sup>6</sup>

Mutações no gene ocasionam defeitos estruturais na proteína com conseqüentes alterações na função auditiva, sendo responsáveis por duas formas de deficiência auditiva não-sindrômica, uma de transmissão autossômica recessiva, profunda – DFNB2, com graus diferentes de disfunção vestibular e variável idade de início e a outra, autossômica dominante – DFNA11, com início somente após a completa aquisição da fala e deficiência auditiva progressiva.<sup>6</sup>

Quando essas mutações ocasionam também alterações nas células da retina, o quadro fenotípico caracteriza a Síndrome de Usher. O local cromossômico para um dos tipos genéticos da Síndrome de Usher – USH1B foi também mapeado nessa mesma região do cromossomo 11, sendo responsável por 75% dos casos de USH Tipo I.<sup>7</sup> A Síndrome de Usher é a mais freqüente causa de deficiência auditiva associada à cegueira e à vestibulopatia no início da infância. Os estudos sobre mutações no gene MYO7A que causam DFNB2, DFNB11 e Usher1B foram os primeiros a demonstrar que um único gene pode determinar ambas as formas de deficiência auditiva, sindrômica e não-sindrômica.<sup>7</sup>

b) Miosina XV: proteína não-convencional (3530 aminoácidos) codificada pelo gene MYO15 com, no mínimo 50 exons, localizado no cromossomo 17 (17p11.2). Na orelha interna, a expressão desse gene parece estar restrita às células ciliadas sendo a proteína detectada, principalmente, nos estereocílios e na parte apical das células, na placa cuticular. Mutações nesse gene determinam DFNB3.<sup>8</sup>

c) Miosina VI: o gene MYO6 (32 exons), localizado no cromossomo 6 (6q13), codifica a proteína não-convencional miosina VI (1262 aminoácidos), concentrada na placa cuticular das células ciliadas.<sup>1</sup> Mutações determinam DFNA22 e DFNB37, caracterizadas por deficiên-

cia auditiva progressiva, pós-lingual, com início durante a infância (8 a 10 anos para início dos sintomas; 6 a 8 anos para início das alterações audiométricas), evoluindo para grau profundo aos 50 anos.<sup>9</sup>

d) Miosina III: proteína não-convencional, recentemente descrita em uma família judia de Mosul, no Iraque, codificada pelo gene MYO3A (10p11.1).<sup>10</sup> Mutações determinam DFNB30, caracterizada por deficiência auditiva bilateral, progressiva, afetando, primeiramente, as altas freqüências, com início na segunda década e, aos 50 anos atingindo o grau severo, nas altas e médias freqüências e grau moderado nas freqüências baixas.<sup>10</sup>

2) Harmonina: o local do gene que, quando mutante, ocasiona DFNB18, foi mapeado no cromossomo 11 (11p15.1), na mesma localização do gene USH1C (Síndrome de Usher Tipo IC – 11p15.1).<sup>7,11</sup> O gene USH1C (28 exons) codifica a proteína, contendo o domínio PDZ, denominada harmonina. Na cóclea, a harmonina está restrita às células ciliadas, onde está presente em todo corpo celular e nos estereocílios. Em pacientes com DFNB18 pré-lingual e de grau severo, uma mutação no gene USH1C foi recentemente detectada, localizada em um exon alternativo presente na transcrição da orelha interna mas, não na transcrição da retina.<sup>11</sup> A caracterização funcional do domínio correspondente da proteína harmonina propicia a compreensão da patogênese da DFNB18 e Síndrome USH1C.<sup>7</sup>

3) Vilina: proteína pertencente à molécula contendo o domínio PDZ, atua como um organizador dos complexos moleculares submembranas que controlam e coordenam a polimerização da actina para o crescimento da membrana dos estereocílios nas células ciliadas externas e internas. O gene vilina (9q32-q34), com 12 exons, codifica a proteína de mesmo nome, com 465 aminoácidos, que, quando mutante é responsável pela DFNB31, pré-lingual e de grau profundo. A proteína vilina é semelhante à proteína harmonina, por compartilhar 95% de seus três domínios PDZ.<sup>12</sup>

4) Caderina-23: pertence à família de proteínas transmembranas, dependentes de íons Ca<sup>2+</sup>, com mais de 20 membros diferentes, fazendo parte da estrutura molecular das junções intercelulares de adesão ou zônulas de adesão (zonula adherens). Os locais cromossômicos para a DFNB12 (10q21-q22)<sup>13</sup> e para a Síndrome de Usher Tipo I (USH1D – 10q)<sup>7</sup> foram mapeados no cromossomo 10. O gene CDH23, com 69 exons codifica a proteína caderina-23 (3354 aminoácidos) sendo expresso em ambas as células ciliadas da cóclea, promovendo firme adesão entre cada tipo delas, mantendo assim, a polariza-

ção da membrana plasmática sendo dependente também das junções de oclusão (proteína claudina-14) e do citoesqueleto. Mutações no gene *CDH23* foram detectadas em famílias com DFNB12, que apresentavam deficiência auditiva pré-lingual de grau profundo.<sup>13</sup> Em contraste, somente deleções ou deslocamentos foram encontradas nos pacientes com USH1D.<sup>7</sup> Portanto, o tipo de mutação pode ter um papel crucial na expressão fenotípica.

5) Diáfano-1: pertence à família de proteínas relacionadas as forminas, estando envolvida na polarização celular e citocinese. O gene *DIAPH1* ou *HDIA1* (26 exons), localizado no cromossomo 5 (5q31), codifica a proteína diáfano-1 (1252 aminoácidos),<sup>14</sup> homóloga à proteína diáfanos da *Drosophila*. Na cóclea, a proteína é encontrada nas células ciliadas e nas células de sustentação externas, mas, em pouca concentração. Mutações no gene, por afetarem o citoesqueleto da actina nas células ciliadas externas, ocasionam DFNA1, descrita em uma família da Costa Rica, na qual se localizou o primeiro ancestral afetado, de nome Monge.<sup>14</sup> É caracterizada por deficiência auditiva progressiva afetando, no início, as baixas frequências (Síndrome de Konigsmark, pela identificação de três famílias com deficiência auditiva com esse padrão audiológico). Aos 40 anos, aproximadamente, a deficiência atinge o grau severo em todas as frequências.<sup>14</sup>

6) *KCNQ4*: o gene *KCNQ4*, com 14 exons, mapeado no cromossomo 1 (1p34), codifica uma subunidade protéica da família *KCNQ* dos canais de potássio, a proteína *KCNQ4* (695 aminoácidos). Na cóclea, os canais *KCNQ4* são expressos não só nas células ciliadas externas, mas também nas internas, tendo, como função, promover o fluxo de saída do potássio dessas células para as células de sustentação.<sup>15</sup> Mutações nesse gene foram identificadas em famílias afetadas por deficiência auditiva progressiva – DFNA2, iniciando durante a adolescência ou até os 20 anos, envolvendo preferencialmente as altas frequências tornando-se profunda em 10 anos.<sup>15</sup>

7) Otoferlina: o gene *OTOF*, com 48 exons, codifica a proteína otoferlina (1977 aminoácidos) tendo sua localização no cromossomo 2 (2p22-p23), cuja mutação determina a DFNB9, caracterizada por deficiência auditiva pré-lingual, de grau profundo envolvendo todas as frequências.<sup>16</sup> A proteína otoferlina, sendo expressa nas células ciliadas internas, está envolvida na fusão, desencadeada pelo cálcio, das vesículas sinápticas à membrana plasmática, liberando o neurotransmissor glutamato para o sistema de inervação aferente levar a mensagem sonora codificada pelas células ciliadas internas, na forma de impulsos elétricos, às áreas auditivas centrais.<sup>16</sup>

8) *POU4F3*: Uma deleção de apenas 8 pares de bases foi a mutação encontrada no gene *POU4F3* (2 exons), localizado no cromossomo 5 (5q31), determinando a DFNA15, com início entre os 18 e 30 anos, de caráter progressivo, atingindo grau moderado a severo aos 50 anos, aproximadamente.<sup>17</sup> O gene *POU4F3* codifica o fator de transcrição de igual nomenclatura (338 aminoácidos), pertencente à família de proteínas de domínio POU. Em ambas as células ciliadas, na cóclea, o gene *POU4F3* parece se expressar na migração das mesmas da camada das células de sustentação para a camada de células ciliadas do lúmen além da maturação e sobrevivência delas.<sup>17</sup>

### **Proteínas codificadas geneticamente com expressão nas células não-sensoriais da cóclea:**

1) Proteína conexina:

A proteína conexina é o componente estrutural das junções comunicantes intercelulares (*gap junctions*), as quais são responsáveis pelo fluxo de potássio das células de sustentação da cóclea para os fibrócitos do ligamento espiral e limbo espiral de volta para a endolinfa, após o mesmo ter saído das células ciliadas.

a) Conexina 26: em 1997, foi descoberto o gene conexina 26 (13q11-12), cujas mutações ocasionam DFNA3 e DFNB1.<sup>18</sup> Isto levou a proposição que o gene *Cx26* ou *GJB2*, com apenas 1 exon, que codifica a proteína conexina 26 (226 aminoácidos), pode ser responsável por ambas as formas de deficiência auditiva. A deficiência auditiva se caracteriza por ser pré-lingual, não-progressiva, profunda, com limiares altos em todas as frequências.<sup>18</sup>

b) Conexina 31: ainda não está determinado se a proteína conexina 31 (270 aminoácidos) está presente em todas as junções comunicantes, na orelha interna. O local do gene *Cx31* ou *GJB3*, no cromossomo 1 (1p34), é o mesmo para o gene *KCNQ4*, expresso em ambas as células ciliadas que, quando mutante, ocasiona a DFNA2.<sup>19</sup> Devido a isso, mutações no gene *Cx31* também ocasionam deficiência auditiva dominante, mas mesmo com expressão em local diferente do gene *KCNQ4*, foi dada a mesma denominação para ambos – DFNA2.

c) Conexina 30: o gene que codifica a conexina 30 (261 aminoácidos) está localizado no cromossomo 13 (13q12)<sup>20</sup> que, quando mutante, ocasiona DFNA3 e DFNB1 (ambas as formas também ocasionadas pela *Cx26*). Quando nenhuma mutação é encontrada no gene *Cx26* ou em pacientes heterozigotos para 35delG, mutações no gene *Cx30*, pela sua estreita relação (cerca de 76% de aminoácidos idênticos) e

proximidade de sua localização cromossômica a do gene Cx26, podem ser consideradas como responsáveis por deficiência auditiva, recebendo a mesma denominação da Cx26. Esse fato é explicado pois, além da proximidade do local, a Cx26 e Cx30 podem formar canais heterotópicos dos conexons tendo, na cóclea, a mesma distribuição celular. Portanto, as hipóteses fisiopatológicas, em relação às deficiências auditivas associadas à Cx26 e Cx30, são semelhantes.<sup>20</sup>

2) Pendrina: A proteína pendrina (780 aminoácidos) é codificada pelo gene PDS (21 exons), localizado no cromossomo 7. Mutações, nesse gene, são responsáveis tanto pela Síndrome de Pendred (7q21-34) como a DFNB4 (gene SLC26A4 – 7q31).<sup>21</sup> A DFNB4 se caracteriza por deficiência auditiva progressiva e alargamento do aqueduto vestibular, sem alterações na tireóide. Na cóclea madura, a proteína pendrina é expressa nas células da proeminência espiral e células adjacentes ao sulco espiral externo.<sup>21</sup>

3) Claudina-14: o gene CLDN14, localizado no cromossomo 21 (21q22), codifica a proteína claudina (239 aminoácidos), um dos componentes das junções intercelulares de oclusão ou zônulas de oclusão (*tight junctions*).<sup>22</sup> As junções de oclusão limitam a difusão passiva de íons e pequenas moléculas através do espaço intercelular, além de manter a polaridade celular juntamente com o citoesqueleto e com as junções de adesão (proteína caderina-23). Na cóclea, o gene é expresso nas células ciliadas e nas células de sustentação. Mutações nesse gene são responsáveis pela DFNB29.<sup>22</sup>

4) Coclina: a proteína coclina (550 aminoácidos) é codificada pelo gene COCH (11 exons), localizado no cromossomo 14 (14q12-q13). Na cóclea, o gene se expressa no gânglio espiral e na matriz extracelular, principalmente do limbo espiral, ligamento espiral além da lâmina espiral óssea.<sup>23</sup> Mutações são responsáveis pela DFNA9, com início entre os 20 e 30 anos, aproximadamente. Inicialmente, é profunda às altas frequências com progressão variável a anacusia aos 40-50 anos de idade. O espectro do envolvimento vestibular varia desde a ausência de sintomas à presença de vertigem e hipofunção vestibular. Mutações no gene COCH podem ser um dos fatores genéticos que contribuiriam para os sintomas da Doença de Mênieré, devendo essa hipótese ser considerada em pacientes com os sintomas da doença.<sup>23</sup> Análises histopatológicas do osso temporal em pacientes com DFNA9 demonstraram depósitos de mucopolissacarídeos nos canais dos nervos coclear e vestibular. Esses achados sugerem que os depósitos podem levar a degeneração das fibras neurais na orelha interna, ocasionando a deficiência auditiva.<sup>1</sup>

5) EYA4: o gene EYA4 (21 exons), um membro da família EYA homóloga ao *Drosophila eyes absent* (regulador do desenvolvimento ocular na *Drosophila*), foi mapeado no cromossomo 6 (6q22.3-23.3) que codifica a proteína EYA4 (639 aminoácidos).<sup>24</sup> Os genes EYA são expressos em vários tecidos no início da embriogênese e, embora cada gene EYA tenha um único padrão de expressão, há uma grande sobreposição, isto é, EYA1 e EYA4 são ambos expressos na vesícula ótica e seus derivados. Em contraste ao fenótipo resultante das mutações no gene EYA1 (Síndrome Brânquio-Oto-Renal), nenhuma anomalia congênita faz parte do fenótipo da DFNA10, sendo caracterizada por deficiência auditiva progressiva, iniciando da 2ª à 5ª décadas, evoluindo de grau severo para profundo. As perdas se iniciam nas frequências médias envolvendo, posteriormente, as baixas e altas frequências.<sup>24</sup>

6) POU3F4: O gene POU3F4 (1 exon), mapeado no cromossomo X (Xq21.1) é responsável pelos elementos reguladores da transcrição.<sup>25</sup> A expressão do gene POU3F4, no desenvolvimento da orelha interna, está restrita ao mesênquima. A transcrição se inicia quando o mesênquima se condensa para originar a cápsula ótica permanecendo a proteína POU3F4 (361 aminoácidos) no núcleo das células mesenquimais. Essas migram então, para as regiões cavitárias do osso temporal para formar a escala vestibular, a escala timpânica e o meato acústico interno. Na cóclea adulta, o gene é expresso nos fibrócitos do ligamento espiral. Mutações nesse gene ocasionam DFNB3, a primeira forma não-sindrômica descrita, ligada ao X. O seu fenótipo é único, pois os pacientes afetados apresentam deficiência auditiva condutiva, que se acredita ser causada pela fixação do estribo, em conjunto com uma progressiva deficiência sensorineural de grau profundo.<sup>25</sup>

#### **Proteínas codificadas geneticamente com expressão na membrana tectória:**

1) Colágeno XI (cadeia alfa2): A proteína colágeno XI, codificada pelo gene COL11A2 (62 exons) localizado no cromossomo 6, é um dos componentes da membrana tectória.<sup>26</sup> Essa é uma membrana acelular composta por vários tipos de colágeno (II, V, IX, XI), proteínas não-colágenas e proteoglicanos, estando envolvida na deflexão do feixe ciliar das células ciliadas externas da cóclea, imediatamente após o estímulo sonoro.<sup>5</sup> Mutações no gene COL11A2 ocasionam tanto DFNA13 (6p21) como a Síndrome de Stickler Tipo2 (STL2 – 6p21.3, miopia progressiva, degeneração vitreoretiniana e articular precoces, hipoplasia facial, surdez). A DFNA13 se caracteriza por perda pós-lingual, progressiva, iniciando entre a 2ª e 4ª décadas e raros pacientes com alterações vestibulares.<sup>26</sup>

2) Alfa-tectorina: vários tipos de células sintetizam a proteína alfa-tectorina durante o desenvolvimento da orelha interna. Pela seqüência do DNA do gene TECTA, supõe-se que a proteína tectorina seja sintetizada a partir de um precursor adjacente à membrana plasmática, via glicosil-fosfatidilinositol, sendo liberada da membrana por clivagem proteolítica do precursor. O gene TECTA (23 exons), localizado no cromossomo 11, codifica a proteína alfa-tectorina (2155 aminoácidos) sendo um dos componentes da membrana tectória.<sup>27</sup> Mutações no gene ocasionam duas formas de deficiência auditiva autossômica dominante (DFNA8 e DFNA12 – 11q22-24, ambas pré-linguais podendo ser progressivas e não-progressivas) e uma forma autossômica recessiva (DFNB21 – 11q, pré-lingual de grau severo a profundo).<sup>27</sup> A expressão fenotípica pode variar conforme a ocorrência dos alelos comprometidos, pois em uma família suíça, foi identificada uma possível penetrância digênica da deficiência auditiva, envolvendo a localização da DFNA12, no cromossomo 11, e a localização da DFNA2, no cromossomo 1.<sup>28</sup>

#### **Formas de deficiências auditivas ocasionadas por alterações no DNA mitocondrial:**

As doenças relacionadas ao DNA mitocondrial são transmitidas para ambos os sexos, somente pela mãe, podendo ser síndrômicas ou não-síndrômicas. O DNA mitocondrial codifica 13 RNA-mensageiros (RNA-m), 2 RNA-ribossômicos (RNA-r) e 22 RNA-transportadores (RNA-t).

A mutação 1555A->G foi detectada no gene mitocondrial 12S rRNA em pacientes com deficiência auditiva familiar e também em casos isolados com deficiência induzida pelo uso de antibióticos aminoglicosídeos.<sup>29</sup> Essa mutação torna os indivíduos suscetíveis à deficiência auditiva após tratamento com aminoglicosídeos em concentrações que normalmente não afetariam a audição.<sup>29</sup>

Até o momento, as outras mutações não-síndrômicas mitocondriais descritas, que ocasionam deficiência auditiva acompanhadas ou não por outras alterações, estão localizadas no gene do RNA-transportador – o gene tRNA Ser (UCN): 7445A->G= ceratoderma palmoplantar; 7472insC= disfunção neurológica – ataxia, disartria e mioclonia; 7510T->C e 7511T->C= apenas deficiência auditiva. As mutações mitocondriais síndrômicas também estão localizadas no RNA-t, ocasionando deficiência auditiva associada a síndromes neuromusculares ou diabetes melitus. Estudos recentes sugerem que mutações mitocondriais, como as deleções del4977 pb, del4834 pb e del3867 pb podem ser responsáveis por casos familiares de presbiacusia.<sup>1,3</sup>

#### **Otosclerose**

A deficiência auditiva ocasionada pela otosclerose clínica tem uma prevalência de 0,2%-1% entre adultos da raça branca. A idade média de início é na terceira década e 90% dos afetados estão abaixo dos 50 anos, na época do

diagnóstico. A deficiência auditiva condutiva se desenvolve quando o foco invade a articulação estapediovestibular, na janela oval, interferindo com o livre movimento do estribo. Deficiência sensorineural profunda, atingindo todas as freqüências, pode também estar presente, caracterizando otosclerose coclear em cerca de 10% dos afetados.<sup>1,3</sup> A localização da OTSC1, OTSC2 e OTSC3, respectivamente, nos cromossomos 15 (15q26.1-qter), 7 (7q34-q36) e 6 (6p21.3-22.3) foram identificados em famílias com transmissão autossômica dominante para a otosclerose. Mas, na maioria dos casos, a etiologia permanece desconhecida.<sup>30</sup>

### **DISCUSSÃO**

O fato de uma mesma mutação levar a apresentações clínicas diferentes pode ser o indício de que o conhecimento da genética molecular ainda não alcançou os detalhes da dinâmica auditiva, bem como de várias alterações neurológicas. No entanto, aparenta caminhar nesse sentido. Novas mutações são descritas, novos genes são clonados e mapeados, sendo cerca de 34 genes já identificados para as formas não-síndrômicas autossômicas recessivas, 40 genes para as formas autossômicas dominantes, 8 para as formas ligadas ao X e 2 genes para as de herança mitocondrial.<sup>1,2</sup>

A despeito dos significantes avanços na compreensão da base molecular da deficiência auditiva, a precisa identificação da causa genética ainda apresenta dificuldades, pela variedade fenotípica. Há a necessidade, primeiro, de se excluir as causas não-genéticas, depois as síndrômicas para, somente então, procurar pelas não-síndrômicas.

A maioria das formas não-síndrômicas autossômicas recessivas causam deficiência pré-lingual de grau severo a profundo e não associadas a alterações radiológicas. Exceções a esse fato incluem a DFNB2 (MYO7A)<sup>6</sup>, DFNB8/10 (TMPRSS3) e DFNB16 (STRC)<sup>1,3</sup> nas quais a idade de início pode ocorrer em fase mais tardia da infância; a DFNB4 (SLC26A4)<sup>21</sup> na qual pode ocorrer dilatação do aqueduto vestibular e saco endolinfático e DFNA9 (COCH)<sup>23</sup> a qual pode estar associada à degeneração das fibras do nervo coclear por depósitos de mucopolissacarídeos. Fenótipos não muito freqüentes nas formas autossômicas dominantes incluem deficiência auditiva de baixa freqüência nas DFNA1 (HDIA1) e DFNA6/14/38 (WFS1),<sup>1,3</sup> de média freqüência nas DFNA8/12 (TECTA)<sup>27</sup> e DFNA13 (COL11A2)<sup>26</sup> e sinais e sintomas vestibulares na DFNA9 (COCH)<sup>23</sup> e algumas vezes na DFNA11 (MYO7A).<sup>6</sup> Devido à grande variedade de genes envolvidos, e diante dos custos, a avaliação deve ser o mais específica possível, talvez baseada no quadro clínico. As expectativas quanto aos resultados e as conclusões em relação aos mesmos devem ser cautelosas.

Os otorrinolaringologistas, pediatras e geneticistas devem estar conscientes dessa variedade fenotípica e, principalmente de que, sendo a DFNB1 a mais freqüente forma de deficiência não-síndrômica autossômica recessiva,

a investigação molecular deve ser realizada nesses casos, reduzindo assim os custos em exames complementares habitualmente solicitados para a investigação de um paciente com deficiência auditiva.

A facilidade e os benefícios do rastreamento genético, principalmente para mutações que ocasionam a DFNB1, deverão torná-lo uma importante questão de saúde pública, para que as determinações do diagnóstico precoce da deficiência auditiva sejam bem estabelecidas. Os testes moleculares não podem auxiliar todas as crianças com deficiência e não deve ser razoável esperar que tais testes substituam os já existentes programas de triagem. Se os programas de triagem com as otoemissões acústicas e audiometria de tronco encefálico devem incluir os testes moleculares para DFNB1 é uma outra questão.

O aconselhamento genético de famílias com pais com audição normal e uma única criança deficiente auditiva tem sido, até então, muito difícil devido à inexistência de testes genéticos para identificar mutações específicas, principalmente nos países em desenvolvimento. Na maioria dos casos, dado o importante papel das causas ambientais da deficiência auditiva pré-lingual, é difícil reconhecer se a deficiência auditiva é de origem genética. Há necessidade de se informar sobre os avanços genéticos para os profissionais da saúde, para a população geral e para a população deficiente auditiva e de se treinar profissionais para o aconselhamento genético.

Os testes genéticos para a deficiência auditiva têm se tornado uma realidade, pois têm mudado o padrão de avaliação dos pacientes com deficiência e poderão ser utilizados pelos médicos para propósitos diagnósticos. Nos próximos anos, certamente, haverá uma expansão do papel desses testes e o aconselhamento não se limitará aos resultados reprodutivos. Embora os testes possam ser confusos para os profissionais médicos que não estão habituados com os mesmos, em sua prática diária, os mesmos são uma importante parte dos cuidados médicos. Novas descobertas e tecnologias expandirão e aumentarão a complexidade desses testes e se tornará uma responsabilidade dos otorrinolaringologistas e pediatras se familiarizarem com as recentes descobertas e incluírem, em seus protocolos de investigação, os testes genéticos.

A reação aos sons é o primeiro sinal na criança de que ela está com sua capacidade auditiva preservada. Devido à demora na aquisição da fala, a ausência de reação aos sons ou algum outro distúrbio, os pais são os primeiros a suspeitar da deficiência auditiva em relação aos profissionais. A demora entre a suspeita e o diagnóstico diminui irremediavelmente as possibilidades de tratamento e reabilitação dessas crianças, pois se a intervenção não ocorrer precocemente haverá prejuízo na área da comunicação com significativa morbidade, que pode se manifestar nas atividades sociais e perdas de oportunidades profissionais. Por outro lado, é surpreendente como alguns pais e até mesmo

alguns profissionais mostram relutância em aceitar a deficiência auditiva, considerando-a de menor valor, traduzindo o amplo desconhecimento sobre a importância que tem a função auditiva para o desenvolvimento dos processos conceituais que sustentam o pensamento do homem e, conseqüentemente, a fala.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bitner-Glindzicz M. Hereditary deafness and phenotyping in humans. *Br Med Bull* 2002; 63: 73-94.
2. Van Laer L, Cryns K, Smith RJ, Van Camp G. Nonsyndromic hearing loss. *Ear Hear* 2003; 24: 275-88.
3. Cryns K, Van Camp G. Deafness genes and their diagnostic applications. *Audiol Neurootol* 2004; 9: 2-22.
4. Davis RL. Gradients of neurotrophins, ion channels, and tuning in the cochlea. *Neuroscientist* 2003; 9: 311-6.
5. Libby RT, Steel KP. The roles of unconventional myosins in hearing and deafness. *Essays Biochem* 2000; 35: 159-74.
6. Tamagawa Y, Ishikawa, K, Ishida T, Kitamura K, Makino S, Tsuru T, Ichimura K. Phenotype of DFNA11: a nonsyndromic hearing loss caused by a myosin VIIA mutation. *Laryngoscope* 2002; 112: 292-7.
7. Ahmed ZM, Riazuddin S, Wilcox ER. The molecular genetics of Usher syndrome. *Clin Genet* 2003; 63: 431-44.
8. Belyantseva IA, Boger ET, Friedman TB. Myosin XVa localizes to the tips of inner ear sensory cell stereocilia and is essential for staircase formation of the hair bundle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 25: 13958-63.
9. Ahmed ZM, Morell RJ, Riazuddin S, Gropman A, Shaikat S, Ahmad MM, et al. Mutations of MYO6 are associated with recessive deafness, DFNB37. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1315-22.
10. Walsh T, Walsh V, Vreugde S, Dertzano R, Shahin H, Haika, et al. From flies' eyes to our ears: mutations in a human class III myosin cause progressive nonsyndromic hearing loss DFNB30. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7518-23.
11. Johnson KR, Gagnon LH, Webb LS, Peters LL, Hawes NL, Chang B, Zheng QY. Mouse models of UHS1C and DFBN18: phenotypic and molecular analyses of two new spontaneous mutations of the Ush1c gene. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3075-86.
12. Mburu P, Mustapha M, Varela A, Weil D, El-Amraoui A, Holme RH, et al. Defects in whirlin, a PDZ domain molecule involved in stereocilia elongation, cause deafness in the whirler mouse and families with DFNB31. *Nat Genet* 2003; 34: 421-8.
13. Bork JM, Morell RJ, Khan S, Riazuddin S, Wilcox ER, Friedman TB, Griffith AJ. Clinical presentation of DFNB12 and Usher syndrome type 1D. *Adv Otorhinolaryngol* 2002 61: 145-52.
14. Leon PE, Lalwani AK. Auditory phenotype of DFNA1. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61: 34-40.
15. De Leenheer EM, Ensink RJ, Kunst HP, Marres HA, Talebizadeh Z, Declau F, et al. DFNA2/KCNQ4 and its manifestations. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61: 41-6.
16. Denoyelle F, Petit C. DFNB9. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61: 142-4.
17. Wiess S, Gottfried I, Mayrose I, Khare SL, Xiang M, Dawson SJ, Avraham KB. The DFNA15 deafness mutation affects POU4F3 protein stability, localization, and transcriptional activity. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7957-64.
18. Wang HL, Chang WT, Li AH, Yeh TH, Wu CY, Chen MS, Huang PC. Functional analysis of connexin-26 mutants associated with hereditary recessive deafness. *J Neurochem* 2003; 84: 735-42.
19. Mhatre AN, Weld E, Lalwani AK. Mutation analysis of Connexin 31 (GJB3) in sporadic non-syndromic hearing impairment. *Clin Genet* 2003; 63: 154-9.

- 
20. Del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Alvarez Telleria D, Menendez I, Moreno F. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Engl J Med* 2002; 346: 243-9.
  21. Wilcox ER, Everett LA, Li XC, Lalwani AK, Green ED. The PDS gene, Pendred syndrome and non-syndromic deafness DFNB4. *Adv Otorhinolaryngol* 2000; 56: 145-51.
  22. Ahmed ZM, Riazuddin S, Friedman TB, Riazuddin S, Wilcox ER, Griffith AJ. Clinical manifestations of DFNB29 deafness. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61: 156-60.
  23. Usami S, Takahashi K, Yuge I, Ohtsuka A, Namba A, Abe S, et al. Mutations in the COCH gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Ménière's disease. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 744-8.
  24. De Leenheer EM, Huygen PL, Wayne S, Verstreken M, Declau F, Van Camp G, et al. DFNA10/EYA4—the clinical picture. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61: 73-8.
  25. Cremers CW, Snik AF, Huygen PL, Joosten FB, Cremers FP. X-linked mixed deafness syndrome with congenital fixation of the stapedial footplate and perilymphatic gusher (DFNB3). *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61: 161-7.
  26. De Leenheer EM, McGuirt WT, Kunst HP, Huygen PL, Smith RJ, Cremers CW. The phenotype of DFNA13/COL11A2. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61: 85-91.
  27. Denoyelle F, Mustapha M, Petit C. DFNB21. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61: 153-5.
  28. Borg E, Samuelsson E, Dahal N. Audiometric characterization of a family with digenic autosomal, dominant, progressive sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 51-7.
  29. del Castillo FJ, Rodriguez-Ballesteros M, Martin Y, Arellano B, Gallo-Teran J, Morales-Angulo C, et al. Heteroplasmy for the 1555A->G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with non-syndromic hearing loss. *J Med Genet* 2003; 40: 632-6.
  30. Van Den Bogaert K, Govaerts PJ, Schatteman I, Brown MR, Caethoven G, Offeciers FE, et al. A second gene for otosclerosis, OTSC2, maps to chromosome 7q34-36. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 495-500.