

Ana Cristina M. Guillen, Priscila Z. Ramos, Guilherme M. de Carvalho, Arthur M. Castilho, Edi Lúcia Sartorato.

Lab. de Genética Molecular Humana, Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG), UNICAMP.

Palavras-chave: Neuropatia Auditiva, Perda Auditiva, Conexina 26.

INTRODUÇÃO

A surdez é a doença sensorial mais prevalente em humanos, presente em cerca de 1 a cada 1000 recém-nascidos, causada por uma série de fatores genéticos e ambientais. O diagnóstico molecular é complicado devido a grande heterogeneidade genética. A neuropatia auditiva é um tipo de perda de audição que consiste na alteração na condução do estímulo auditivo por acometimento das células ciliadas internas, do nervo auditivo ou das sinapses entre eles. É caracterizada pela ausência ou alteração das ondas no exame de potenciais evocados auditivos de tronco encefálico, com a presença de emissões otoacústicas e/ou microfonismo coclear.

A neuropatia auditiva é responsável por 7-10% dos casos de surdez em crianças (Sininger, 2002; Rance, 2005). Em aproximadamente 42% dos casos a origem é genética, em 10% associada a fatores tóxico-metabólicos, imunológicos e infecciosos, e em 48% idiopática (Starr et al., 2000). Até o momento, foram mapeados 4 *loci* responsáveis por neuropatia auditiva não-sindrômica: DFNB9 (gene *OTOF*) e DFNB59 (gene *PJVK*), associados ao padrão de herança autossômico recessivo; AUNA1, autossômico dominante; e AUNX1, ligado ao cromossomo X. Além disso, mutações no gene da conexina 26 (*GJB2*) também já foram relacionadas à neuropatia auditiva. A identificação de alterações genéticas responsáveis pela neuropatia auditiva é um dos desafios que contribui para a compreensão das bases moleculares dos diferentes fenótipos da perda auditiva. Além disso, a utilização de novas ferramentas moleculares que permitem um diagnóstico mais rápido e eficaz é de grande interesse para esses pacientes. Dessa forma, esses fatores são de extrema importância para um diagnóstico diferencial, desenvolvimento de tratamentos mais específicos e aconselhamento genético mais preciso.

O presente estudo teve como objetivo principal pesquisar alterações moleculares no gene da *GJB2* em pacientes com diagnóstico de neuropatia auditiva, como um primeiro rastreamento para posterior inclusão desses pacientes no estudo de outros genes envolvidos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados 47 pacientes com diagnóstico de neuropatia auditiva. Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação audiológica, incluindo audiometria tonal, emissões otoacústicas e potenciais evocados auditivos de tronco encefálico.

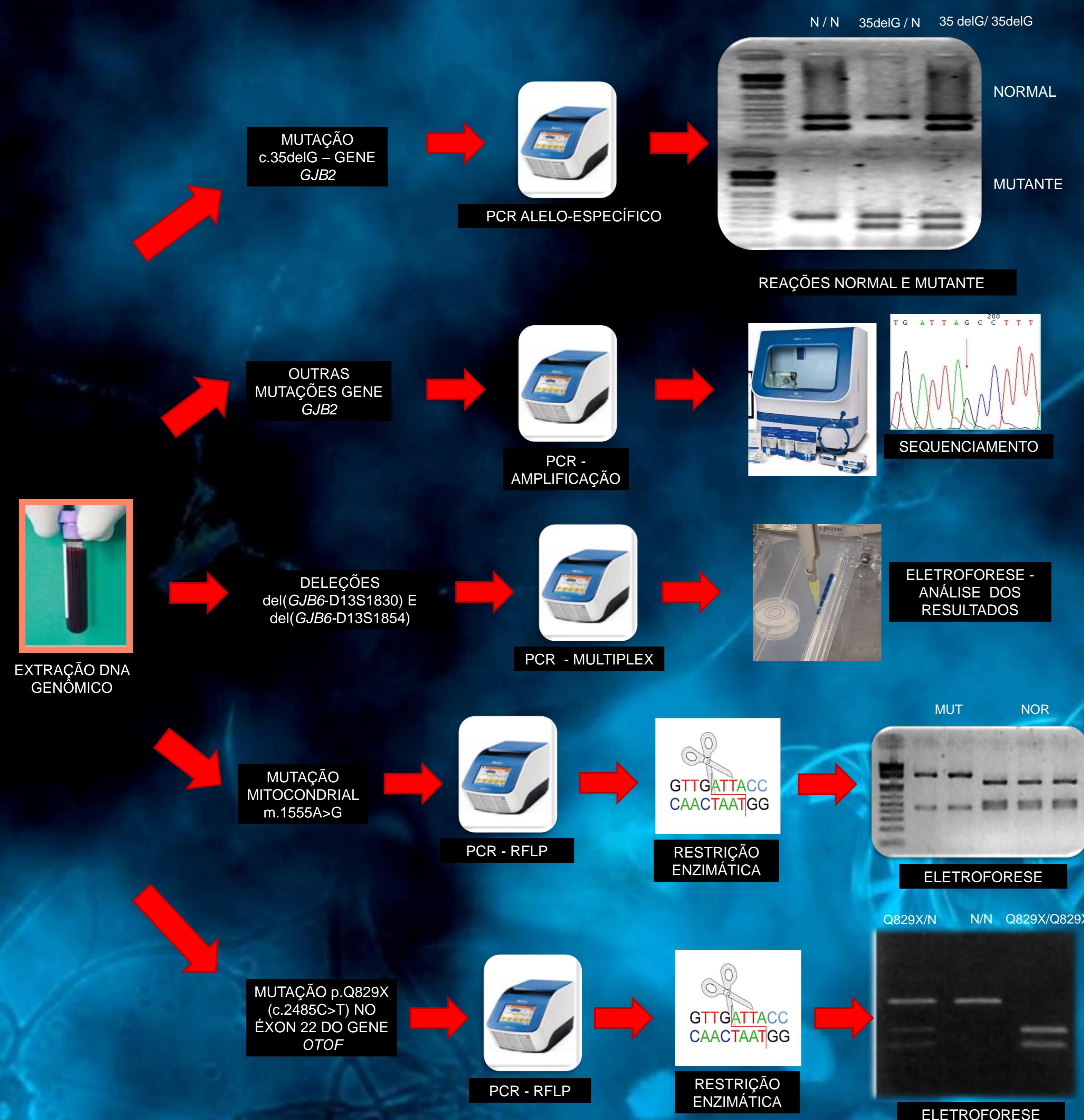


Figura 1. Esquema representativo das etapas envolvidas na análise genética dos pacientes com neuropatia auditiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram rastreadas alterações moleculares em todos os 47 pacientes com neuropatia auditiva que fizeram parte deste estudo e em 4 parentais. A mutação c.35delG no gene da conexina 26 (*GJB2*) foi encontrada em homozigose em 3 pacientes. Além dessa mutação também foi encontrada a alteração V153I em heterozigose no gene *GJB2* em 1 paciente, sendo esta alteração um polimorfismo já descrito, sem efeito no fenótipo. As deleções del(*GJB6*-D13S1830) e del(*GJB6*-D13S1854) no gene *GJB6* não foram identificadas em nenhum dos indivíduos. E a mutação m.1555A>G no gene mitocondrial *MTRNR1* também não foi detectada em nenhum dos casos estudados. A tabela abaixo, resume os resultados encontrados (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados dos testes moleculares dos pacientes com neuropatia auditiva em que foram encontradas alterações genéticas.

Indivíduo	AS-PCR c.35delG	Seq. do gene <i>GJB2</i> alelo1/alelo2	Deleções no gene <i>GJB6</i>		Gene <i>MTRNR1</i>	Gene <i>OTOF</i>
			del(<i>GJB6</i> -D13S1830)	del(<i>GJB6</i> -D13S1854)	m.1555A>G	p.Q829X
3 NA	35delG / 35delG	35delG / 35delG	N / N	N / N	N	N
30 NA	35delG / 35delG	35delG / 35delG	N / N	N / N	N	N
34 NA	N / N	V153I / N	N / N	N / N	N	N
15 IC	35delG / 35delG	35delG / 35delG	N / N	N / N	N	N
15 P	35delG / N	35delG / N	N / N	N / N	N	N
15 M	35delG / N	35delG / N	N / N	N / N	N	N
15 i	35delG / N	35delG / N	N / N	N / N	N	N

A relação de alterações na conexina 26 com a neuropatia auditiva não está ainda bem definida na literatura. Não está claro, se na verdade o que ocorre é que as emissões otoacústicas observadas nos pacientes representam apenas atividade residual de células ciliadas externas que permaneceram vivas na parte apical da cóclea (del Castillo & del Castillo, 2012). No entanto, acredita-se que algumas mutações no gene *GJB2* podem causar alterações nas células ciliadas internas e terminações nervosas das células ciliadas (Matsunaga, 2009). Assim, são necessários estudos adicionais para esclarecer melhor essa relação entre a neuropatia auditiva e mutações no gene da conexina 26. Além disso, foi pesquisada a mutação p.Q829X no gene da otoferlina (*OTOF*), mas esta também não foi encontrada em nenhum dos pacientes. Essa alteração é a mutação mais frequente no gene *OTOF* e a terceira causa mais comum de perda auditiva não-sindrômica autossômica recessiva, na população espanhola (Migliosi et al., 2002; Rodríguez-Ballesteros et al., 2003; 2008). Porém, estudos anteriores mostram que não é uma causa frequente de surdez na população brasileira (Oliveira et al., 2007; Romanos et al., 2009).

CONCLUSÃO

Foram encontradas mutações no gene *GJB2* em indivíduos com diagnóstico clínico de neuropatia auditiva, porém outros estudos são necessários para esclarecer a relação entre a neuropatia auditiva e mutações no gene da conexina 26, tais como, o sequenciamento completo dos genes *OTOF* e *PJVK*.