

Prevalencia de las mutaciones 35delG en el gen GJB2, del (GJB6-D13S1830) en el gen GJB6, Q829X en el gen OTOF y A1555G en el gen del ARNr 12S mitocondrial en sujetos con hipoacusia neurosensorial no sindrómica de inicio congénito o en la infancia

J. Gallo-Terán*, C. Morales-Angulo**, M. Rodríguez-Ballesteros***, M. A. Moreno-Pelayo***, I. del Castillo***, F. Moreno***

*Servicio de ORL. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. **Servicio de ORL. Hospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria.

***Unidad de Genética Molecular. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Resumen: *Introducción:* Las mutaciones responsables de hipoacusia no sindrómica que se han encontrado con mayor frecuencia en la población española son la mutación 35delG en el gen de la conexina 26 (GJB2), la delección del(GJB6-D13S1830) en el gen de la conexina 30 (GJB6), la mutación Q829X en el gen de la otoferlina (OTOF) y la mutación A1555G en el gen del ARN ribosómico (ARNr) 12S del genoma mitocondrial. *Pacientes y métodos:* Se determinó la presencia de estas mutaciones en 38 pacientes de Cantabria con hipoacusia neurosensorial no sindrómica de inicio congénito o en la infancia. *Resultados:* Se detectó la mutación A1555G en homoplasma en 9 pacientes (23,7%). Presentaban la mutación 35delG en heterocigosis 3 individuos (7,9%). Se encontró la delección del(GJB6-D13S1830) en heterocigosis en un caso (2,6%). Era portador en homocigosis de la mutación Q829X un paciente (2,6%). *Conclusiones:* Estas cuatro mutaciones están presentes en el 36,8% de los casos de hipoacusia no sindrómica de nuestra muestra.

Palabras clave: Hipoacusia no sindrómica. Mutación. Mitocondrial. Conexina. Otoferlina.

Prevalence of the 35delG mutation in the GJB2 gene, del (GJB6-D13S1830) in the GJB6 gene, Q829X in the OTOF gene and A1555G in the mitochondrial 12S rRNA gene in subjects with non-syndromic sensorineural hearing impairment of congenital/childhood onset

Abstract: *Introduction:* The most frequent mutations responsible for non-syndromic hearing impairment in the Spanish population are the 35delG mutation in the connexin 26 gene (GJB2), the del(GJB6-D13S1830) deletion in the connexin 30 gene (GJB6), the Q829X mutation in the otoferlin gene (OTOF), and the A1555G mutation in the 12S rRNA gene of the mitochondrial genome. *Patients and methods:* Screening for these mutations was performed on 38 patients from Cantabria with non-syndromic sensorineural hearing impairment of congenital/childhood onset. *Results:* The A1555G mutation was detected in homoplasmy in 9 patients (23,7%). Three individuals were heterozygous for the 35delG mutation (7,9%). The heterozygous del(GJB6-D13S1830) deletion was present in one case (2,6%). One subject was homozygous for the Q829X mutation (2,6%). *Conclusions:* These four mutations are present in 36,8% of all cases of non-syndromic hearing impairment in our population.

Key words: Non-syndromic hearing impairment. Mutation. Mitochondrial. Connexin. Otoferlin.

INTRODUCCIÓN

La hipoacusia es el trastorno sensorial más frecuente. Aproximadamente 1 de cada 1.000 recién nacidos presenta pérdida de audición¹. En países desarrollados se calcula que más del 60% de estas hipoacusias son debidas a factores ge-

Correspondencia: Carmelo Morales Angulo
Alto de las Veneras, nº 8
39478 Puente Arce (Cantabria)
E-mail: cmorales@mundivia.es
Fecha de recepción: 29-8-2005
Fecha de aceptación: 25-9-2005

néticos². Se han descrito numerosas mutaciones, tanto en genes del genoma nuclear como en el ADN mitocondrial, responsables de hipoacusia, que en su mayoría se manifiesta de forma no sindrómica (no asociada a otras alteraciones)³. La hipoacusia no sindrómica puede transmitirse siguiendo un patrón autosómico dominante (formas designadas DFNA), autosómico recesivo (DFNB: el tipo más frecuente en hipoacusias de inicio prelocutivo), ligado al cromosoma X (DFN), o por línea materna⁴. Las cuatro mutaciones responsables de hipoacusia no sindrómica que se han encontrado con mayor frecuencia en la población española son la mutación 35delG en el gen de la conexina 26⁵, la delección de 309 Kilobases (Kb) que afecta al gen de la conexina 30 -denominada del(GJB6-D13S1830)-⁶, la mutación Q829X en el gen de la otoferlina⁷, y la mutación A1555G en el gen del ARN ribosómico (ARNr) 12S del genoma mitocondrial^{8,9}.

Las conexinas son proteínas de membrana que forman canales intercelulares¹⁰. Mutaciones en el gen GJB2, que codifica la conexina 26, producen hipoacusia de tipo DFNB1, que representa el 30-40% de las hipoacusias prelocutivas de herencia autosómica recesiva en países occidentales². De las mutaciones identificadas en el gen GJB2, la mutación 35delG aparece hasta en el 85% de los alelos mutantes en poblaciones de origen europeo-mediterráneo¹¹. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes con sordera de tipo DFNB1 presentan mutación en un solo alelo del gen GJB2. Recientemente se ha identificado la delección del(GJB6-D13S1830) en el gen de la conexina 30, situado en la región cromosómica 13q12 muy próximo al gen GJB2, presente en heterocigosis junto a mutaciones en el gen de la conexina 26 en pacientes con sordera. Esto sugiere que la hipoacusia de tipo DFNB1 podría seguir un patrón de herencia digénico⁶. La mutación del(GJB6-D13S1830) es la segunda mutación más frecuente en la hipoacusia de tipo DFNB1 en España, dando cuenta de aproximadamente el 8% de los alelos mutantes. Se ha encontrado también en alta frecuencia en otros países europeos (Francia, Norte de Italia, Reino Unido), en Israel y en Brasil y, en menor frecuencia en Bélgica, en los Estados Unidos y en Australia¹².

El gen OTOF codifica una proteína transmembrana denominada otoferlina. Mutaciones en el gen OTOF son responsables de la hipoacusia de tipo DFNB9, caracterizada por su intensidad severa o profunda, inicio prelocutivo y herencia autosómica recesiva¹³. La mutación Q829X en el gen OTOF es la tercera causa genética más frecuente de sordera prelocutiva en la población española⁷.

La mutación A1555G en el genoma mitocondrial es la más frecuente entre los casos de hipoacusia neurosensorial no sindrómica de manifestación postlocutiva en la población española^{8,9}. Esta mutación es además responsable de hipoacusia inducida por dosis bajas de antibióticos aminoglucósidos¹⁴.

El objetivo de nuestro estudio es determinar la prevalencia de estas cuatro mutaciones en un grupo de pacientes con hipoacusia neurosensorial no sindrómica de inicio congénito o en la infancia, así como conocer las características clínicas de los pacientes portadores de estas mutaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron estudiados 38 sujetos con hipoacusia neurosensorial no sindrómica de inicio congénito o en la infancia (antes de los 16 años). De ellos 17 eran varones (44,7%) y 21 mujeres (55,3%). La edad de los pacientes osciló entre los 9 y los 85 años, con una media de 39,3 años. En 7 pacientes (18,4%) no existían antecedentes familiares de hipoacusia, es decir, se trataba de casos esporádicos. El resto (81,6%) eran casos familiares, no relacionados entre sí. Una de las familias presentaba el antecedente de consanguinidad. El grado de hipoacusia¹⁵ era ligero en 6 pacientes (15,8%), moderado en 13 (34,2%), severo en 7 (18,4%), y profundo en 12 (31,6%). El perfil audiométrico¹⁶ era descendente en 20 pacientes (52,6%), plano en 4 (10,5%), ascendente en 3 (7,9%), en U en 1 (2,6%) y residual en 10 (26,3%). En 8 casos se trataba de individuos sordomudos. Referían el antecedente de tratamiento con aminoglucósidos 9 sujetos (23,7%).

Se obtuvo un consentimiento informado para el análisis genético de todos los pacientes que participaron en el estudio. Se realizó la extracción de una muestra de sangre de 15 cc a cada paciente, a partir de la cual se extrajo el ADN por métodos convencionales. A continuación, se determinó la presencia de las mutaciones A1555G del genoma mitocondrial⁹, 35delG en el gen GJB2¹⁷, del(GJB6-D13S1830) en el gen GJB6¹², y Q829X en el gen OTOF⁷, según los protocolos previamente descritos. En todos los casos positivos, la presencia de las mutaciones fue confirmada mediante secuenciación del ADN. Además, en los casos en que las mutaciones 35delG o del(GJB6-D13S1830) fueron halladas en heterocigosis, se buscó la mutación acompañante en el gen GJB2 mediante secuenciación.

RESULTADOS

Se detectó la mutación A1555G en homoplasmia en 9 pacientes (23,7%) (Tabla 1). Todos ellos tenían antecedentes familiares de sordera, lo que supone que la mutación estaba presente en el 29,0% de los casos familiares. En todos los árboles genealógicos de los pacientes portadores de la mutación A1555G se observaba que la transmisión seguía un patrón de herencia materna (Figura 1). En 6 casos, los pacientes referían antecedente de tratamiento con aminoglucósidos. La intensidad de la hipoacusia en este grupo de pacientes era ligera en un individuo (11,1%), moderada en 3 (33,3%), severa en 4 (44,4%) y profunda en uno (11,1%). En todos ellos el perfil audiométrico era descendente.

Tabla 1: Mutaciones detectadas en los pacientes con hipoacusia no sindrómica de inicio congénito o en la infancia

Gen	Mutación	Esporádicos	Familiares	Total
ARNr 12S	A1555G	0/7	9/31 (29,0%)	9/38 (23,7%)
GJB2	35delG	0/7	3/31 (9,7%)	3/38 (7,9%)
GJB6	del(GJB6-D13S1830)	0/7	1/31 (3,2%)	1/38 (2,6%)
OTOF	Q829X	0/7	1/31 (3,2%)	1/38 (2,6%)
Total		0/7	14/31 (45,1%)	14/38 (36,8%)

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9360986>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9360986>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)