

Tras las huellas del silencio: los genes que originan la sordera

Fabio Salamanca-Gómez*

La sordera en el humano puede presentarse como una manifestación de algunos síndromes bien definidos clínicamente, o como lo que se conoce en la literatura como sordera no síndrómica.

En la primera categoría se incluyen los síndromes de Usher y el síndrome de Pendred. Los síndromes de Usher son un grupo de padecimientos que constituyen la causa más frecuente de sordera y ceguera hereditarias en el humano. Se caracterizan por herencia autosómica recesiva y compromiso del oído interno y de la retina. Según la gravedad de sus manifestaciones se clasifican en Usher tipo 1, tipo 2 y tipo 3. El más común de los subtipos, que comprende cerca del 70 % de todos los casos del tipo 1, es el USH 1B y se debe a mutaciones en el gen de la miosina VIIA, las cuales han sido exhaustivamente estudiadas por Adato y colaboradores,¹ en los 49 exones de este gen, localizado en el brazo largo del cromosoma 11.

Las miosinas son moléculas que usan la energía liberada de la hidrólisis del ATP para generar fuerza y movimiento a lo largo de los filamentos de actina y son de dos clases: las miosinas convencionales que tienen la habilidad de formar filamentos bipolares, lo que constituye la base de la contracción muscular; y las miosinas no convencionales que no forman filamentos bipolares pero que son importantes en los movimientos intracelulares en

las células no musculares. La miosina VIIA es una miosina no convencional, cuyas mutaciones también pueden dar origen a sordera recesiva no síndrómica en el humano.²

Con relación a las miosinas no convencionales, un hallazgo de gran trascendencia es el reciente informe de Probst y colaboradores,³ quienes corrigieron la sordera en ratones *shaker-2*, animales que además de sordos dan vueltas en círculo por su daño vestibular, al transferirles por transgénesis mediante la creación de cromosomas artificiales bacterianos (BAC, por sus siglas en inglés), el gen de una nueva miosina no convencional, la miosina 15 (Myo 15). El mismo grupo de trabajo⁴ descubrió mutaciones de esta miosina, cuyo gen está localizado en el cromosoma 17 (17p11.2), en la sordera no síndrómica DFNB3 en el humano. Debe señalarse que la sordera recesiva no síndrómica comprende cerca del 80 % de las hipocusias hereditarias en el humano.

El síndrome de Pendred es una entidad autosómica recesiva que se caracteriza por sordera sensorineural congénita combinada con bocio tiroideo. Comprende cerca del 10 por ciento de todos los casos de sordera hereditaria. Everett y colaboradores,⁵ han establecido que el gen responsable de esta entidad, localizado en el cromosoma 7 (7q22-31), es un transportador de sulfato, la penंद्रina,

* Académico titular, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Coordinación de Investigación Médica, CMN Siglo XXI, IMSS. Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca Gómez, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Coordinación de Investigación Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av Cuauhtémoc 330, Col. Doctores 02725 México, D.F.

lo que abre nuevas posibilidades para el estudio de la fisiología tiroidea y la patogénesis de las sorderas congénitas.

Por otra parte, se ha encontrado que una sordera sensorineural autosómica dominante, se debe a mutaciones en la conexina 26, cuyo gen está localizado en el cromosoma 13 (13q11-12).⁶

Un nuevo paradigma en el estudio de las sorderas hereditarias es el haber reconocido que mutaciones en el DNA mitocondrial también pueden ser responsables de hipoacusia. Estivill y colaboradores,⁷ han encontrado, recientemente, que un tipo de sordera progresiva familiar se debe a la mutación mtDNA (A15556) y que esta mutación tiene una penetrancia para la sordera que depende de la edad, la cual se aumenta por tratamientos con aminoglucósidos.

Los avances referidos no sólo permiten esclarecer los mecanismos etiopatogénicos de las sorderas, sino que abren, además posibilidades reales para el desarrollo de la terapia génica.

Referencias

1. Adato A, Weil D, Kalinsky H, et al. Mutation profile of all 49 exons of the human myosin VIIA gene, and haplotype analysis in Usher 1B from diverse origins. *Am J Hum Genet* 1997;61:813-821.
2. Liu XZ, Walsh J, Mburu P, et al. Mutations in the myosin VIIA gene cause non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1997;16:188-190.
3. Probst FJ, Fridell RA, Raphael Y, et al. Correction of deafness in *shaker-2* mice by an unconventional myosin in a BAC transgene. *Science* 1988;280:1444-1447.
4. Wang A, Liang Y, Fridell RA, et al. Association of unconventional myosin MYO 15 mutations with human nonsyndromic deafness DFNB3. *Science* 1988;280:1447-1451.
5. Everett LLLA, Glaser B, Beck JC, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1997;17:411-422.
6. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997;387:80-83.
7. Estivill X, Gevea N, Barceló A, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A15556 mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 1988;62:27-35.