

## I. OIDO

## Capítulo 28

**HIPOACUSIAS DE ORIGEN GENÉTICO**

Pablo Santos Gorjón, Fernando Sánchez González,  
Fernando Benito González.

*Hospital Universitario de Salamanca.*

**OBJETIVOS:**

- Conceptos básicos de genética y tipos de herencia.
- Genética de las deficiencias auditivas.
- Hipoacusias Síndromicas: concepto, tipos de herencia y principales síndromes.
- Hipoacusias No-Síndromicas: concepto, tipos de herencia y sus características, bases genéticas, y entidades principales.

**RESUMEN:**

Las pérdidas de audición son un grupo muy heterogéneo de trastornos, con una gran trascendencia social. En los países desarrollados, aproximadamente el 6-8% de la población padece déficit auditivo en mayor o menor grado. Las causas de esta hipoacusia pueden ser ambientales, como por ejemplo infecciones, o génicas, y a veces son combinación de ambos tipos. En los países desarrollados se estima que alrededor del 80% de los nuevos casos de hipoacusia diagnosticados tienen una base genética, ya sea causa directa o bien influida por factores genéticos de predisposición. Las hipoacusias hereditarias se clasifican en dos grandes grupos: **sindrómicas**, en las que la hipoacusia no se asocia a otros problemas médicos, y **no-sindrómicas**, en las que la hipoacusia aparece aislada (70% de los casos). Las hipoacusias síndromicas representan alrededor del 30% de las genéticas. Se han descrito unos 400 síndromes genéticos que incluyen la pérdida auditiva entre sus manifestaciones. Aunque la mayoría de estos síndromes son genéticamente heterogéneos, los genes implicados en cada uno de ellos no son muchos, y la mayoría han sido identificados. Se describen los principales síndromes clasificándolos en función de su tipo de herencia. Las hipoacusias no síndromicas son las más frecuentes, en torno al 70% de casos. Constituyen también un grupo muy heterogéneo por sus diferentes etiologías. Hasta el momento se conocen 57 loci genéticos de hipoacusia autosómica recesiva, 49 de autosómica dominante y 5 de ligada al cromosoma X. Los genes hasta ahora identificados codifican proteínas implicadas en funciones muy distintas en el proceso de recepción de la señal auditiva: proteínas de membrana o asociadas a membrana, proteínas del citoesqueleto, proteínas de la matriz extracelular, proteínas reguladoras transcripcionales, y proteínas con función aún desconocida. Se describen someramente las hasta ahora identificadas, centrando la atención en los tres tipos más frecuentes en la población española: DFNB1, de herencia mitocondrial 1555 A→G y DFNB9

## TERMINOLOGÍA Y CONCEPTOS:

Los genes son unidades funcionales de ácido desoxi-ribo-nucleico (ADN) situadas en los 46 cromosomas de cada célula de nuestro organismo y cuya función es la de codificar un determinado carácter. Los heredamos como una mezcla de los de nuestros padres. Su combinación al azar hace que cada uno de nosotros sea irrepetible. Sobre esta codificación van a influir factores ambientales modelando el patrimonio heredado y dándole unas nuevas características cuya expresión conocemos como fenotipo.

De los al menos dos genes que condicionan un carácter simple, uno está situado sobre un cromosoma heredado de la madre y el otro sobre el mismo lugar (locus), del homólogo procedente del padre. Son genes alelomorfos (alelos) lo que significa que pueden presentar varias formas. El carácter que codifican los alelos puede ser igual o distinto y, asimismo de normalidad o de enfermedad. Además su capacidad de expresión puede ser igual, codominante, o diferente, en este último caso el que se manifiesta principalmente se llama dominante y el que en su efecto queda tapado más o menos totalmente se le llama recesivo.

Un individuo es homocigótico cuando existen alelos iguales en un locus, por ejemplo son homocigotos los genotipos  $V V$  y  $v v$ , denominándose homocigotos dominantes y recesivos respectivamente. Un individuo es heterocigoto cuando existen diferentes alelos en un locus. Por ejemplo son heterocigotos los genotipos  $V v$  y su fenotipo será  $V$  pues es el dominante.

## TIPOS DE ENFERMEDADES GENÉTICAS:

Las enfermedades genéticas pueden tener un sustrato monogénico, poligénico, cromosómico o génico mitocondrial

A) Las enfermedades **monogénicas** surgen como mutaciones en las bases del ADN de un gen, lo que llevará a la formación de una proteína anómala, insuficiente o ausente, y por ello a un fallo en su función. Se transmiten habitualmente bajo patrón mendeliano: autosómico dominante (AD), autosómico recesivo (AR), dominante ligado a X (Dom X) o recesivo ligado a X (Rec X). Las hipoacusias hereditarias son trastornos fundamentalmente monogénicos, si bien los fenotipos pueden estar modulados por la influencia de genes reguladores

B) Las enfermedades **poligénicas** son debidas al efecto aditivo de varios genes y en su expresión tiene importancia la acción ambiental, por lo que también se llama multifactorial.

C) Las **cromosomopatías** son debidas a pérdidas (monosomías, deleciones) o excesos de este material (trisomías, duplicaciones...) y pueden ser autosómicas si afectan a algún autosoma (Síndrome de Down, S. del maullido del gato o 5p-,...) o gonosómicas si afectan a algún gonosoma (S de Turner, de Klinefelter,...).

D) Las afecciones debidas a patología **génica mitocondrial**, por mutación del ADN mitocondrial (ADNmt), son heredadas de la madre (el óvulo es el que lleva principalmente mitocondrias), de tal modo que los varones las pueden padecer pero no transmitir.

### Tipos de Enfermedades Genéticas

- Enfermedades Monogénicas
- Enfermedades Poligénicas
- Cromosopatías
- Enfermedades genéticas Mitocondriales

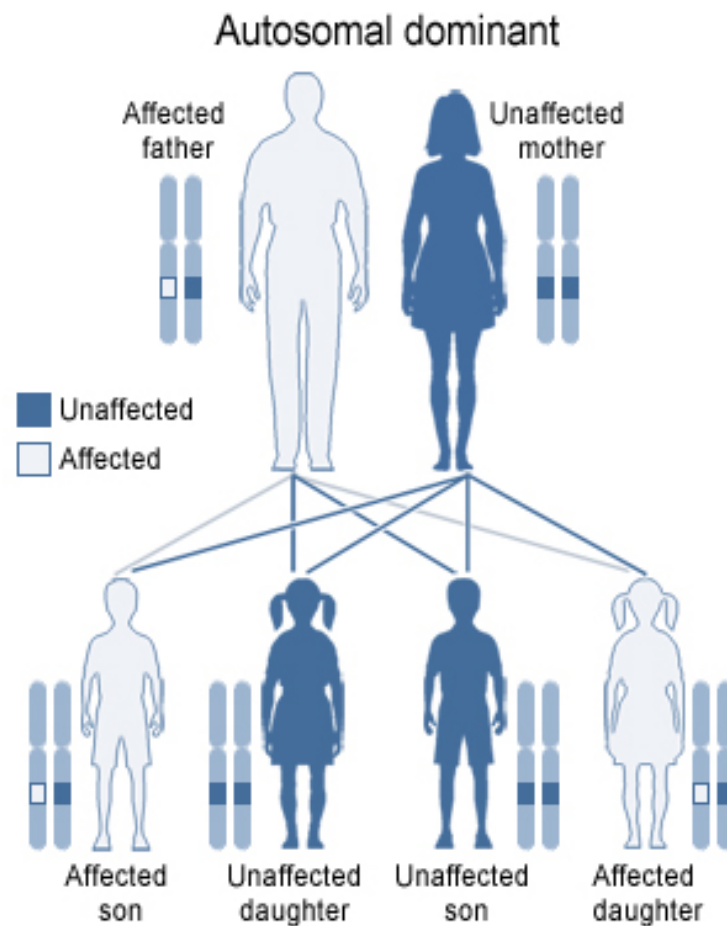
### HERENCIA DE CARÁCTER AUTOSOMICO DOMINANTE

En este tipo de herencia el afectado puede ser tanto heterocigoto Vv como homocigoto VV, siendo “V” el dominante patológico por mutación y “v” el recesivo normal.

A partir del afectado se espera que el 50% de los hijos sean enfermos, mientras que el otro 50% van a ser sanos.

De la descendencia de los primeros, probablemente nacerán igualmente la mitad sanos y la otra mitad enfermos, y de la de los segundos el 100% sanos.

La transmisión de la enfermedad es vertical y afecta a ambos sexos.



U.S. National Library of Medicine

**HERENCIA DE CARÁCTER AUTOSOMICO RECESIVO**

En este tipo de herencia el afectado debe ser homocigoto vv, siendo “v” el recesivo mórbido.

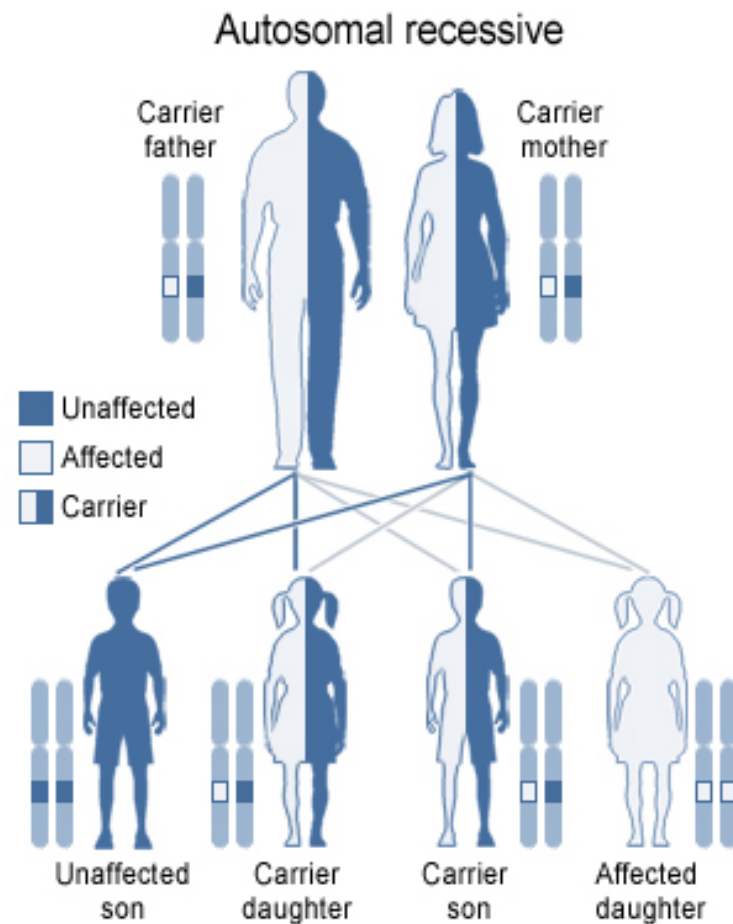
Los padres del afectado han de ser portadores heterocigotos del gen recesivo Vv, y por tanto sanos.

La afección se transmite de forma horizontal (repetición en hermanos) con una probabilidad del 25% tras la detección del primer enfermo y afecta a ambos sexos por igual.

De entre los hermanos sanos de un enfermo, 2/3 son portadores homocigotos y 1/3 son homocigotos para el gen dominante sano.

Los hijos e hijas de un enfermo son todos portadores heterocigotos sanos.

La aparición de la enfermedad se favorece con la formación de parejas consanguíneas.

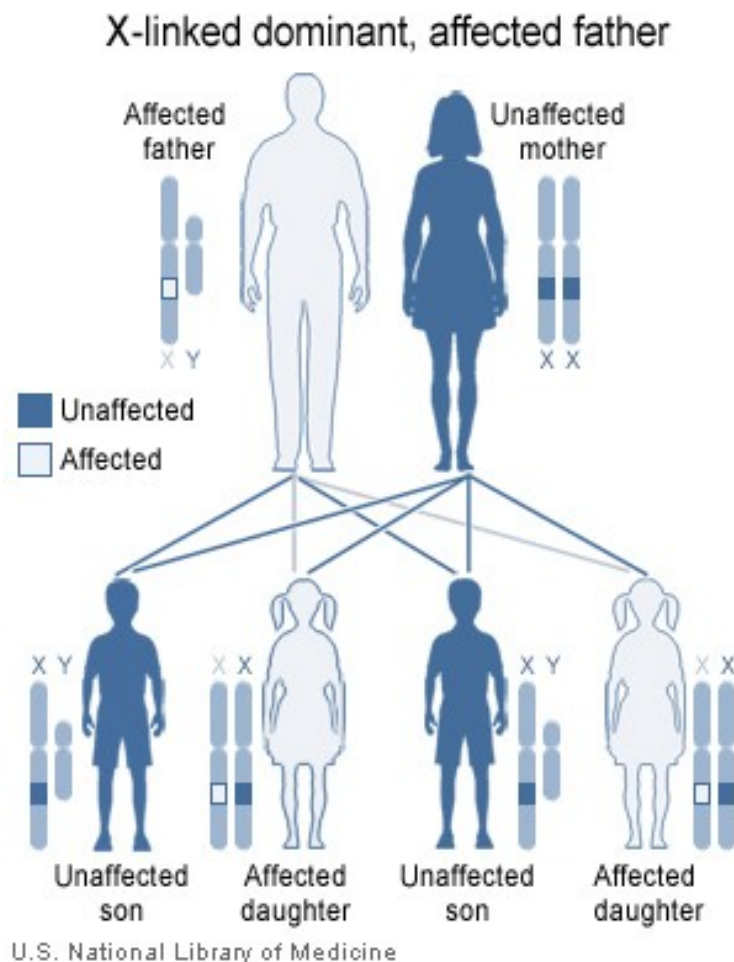


## HERENCIA DOMINANTE LIGADA AL CROMOSOMA X

Este tipo de enfermedades están causados por mutaciones en los genes del cromosoma X.

Afecta más frecuentemente a las mujeres que a los hombres pero en estos presenta mayor expresividad al no disponer de otro X.

La forma de transmisión varía según el afectado sea hombre o mujer. En el caso de la madre enferma es de esperar que la mitad de la descendencia, tanto masculina como femenina, estén afectadas, y en el caso de del padre enfermo, las hijas lo serán todas mientras que los hijos, que reciben de él el cromosoma Y, estarán sanos (herencia cruzada: las hijas como el padre y los hijos como la madre)

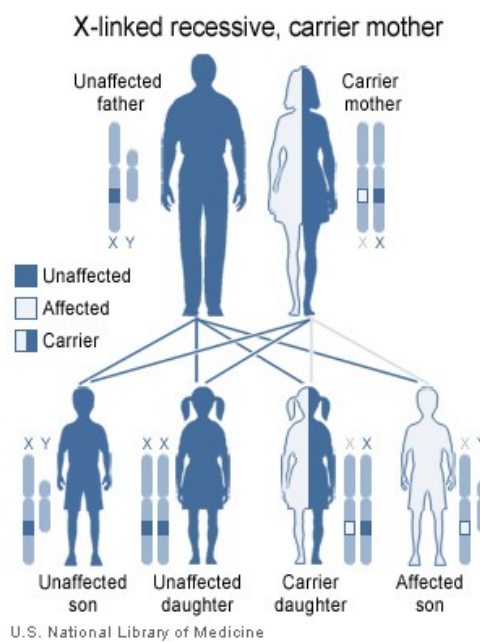


**HERENCIA RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA X**

Este tipo de enfermedades están causados por mutaciones en los genes del cromosoma X.

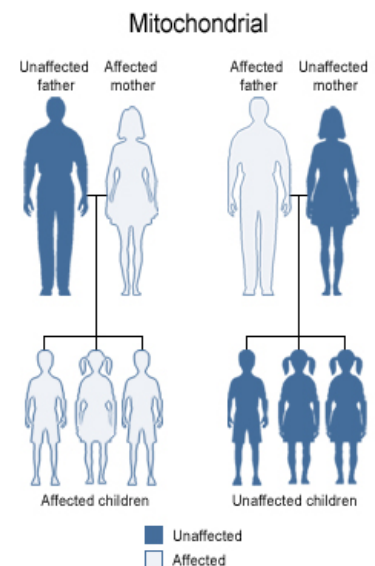
Afecta más frecuentemente a los hombres al no disponer de otro X. Las mujeres están raramente afectadas y son transmisoras sanas al llevar en uno de sus cromosomas X el gen recesivo.

La forma de transmisión varía según sea el hombre enfermo o la mujer portadora el que transmite la enfermedad. En el caso del padre enfermo, las hijas serán todas portadoras mientras que los hijos, que reciben de él el cromosoma Y, estarán sanos. En el caso de la madre portadora, el 50% de las hijas serán portadoras y el 50% de los hijos enfermos.



**HERENCIA MITOCONDRIAL**

Este tipo de herencia, también conocido como herencia materna, se refiere a los genes del DNA mitocondrial. Las mitocondrias, que son estructuras celulares que producen energía, contienen una pequeña cantidad de ADN. Dado que el óvulo femenino es el único que aporta mitocondrias al embrión, sólo las mujeres pueden transmitir la enfermedad a sus hijos. Las enfermedades mitocondriales pueden aparecer en cada generación de una familia y pueden afectar a ambos sexos por igual, pero los hombres no transmiten la enfermedad a sus hijos.

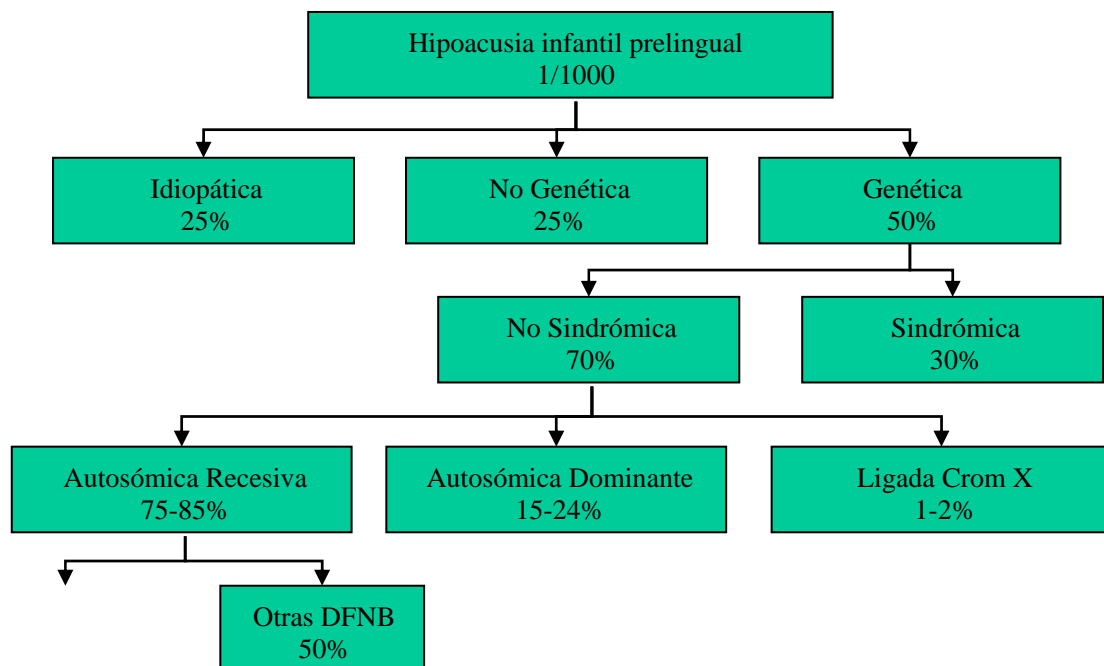


### Hipoacusia genética. Generalidades

Se estima que la hipoacusia tiene una base genética en alrededor del 80% de los nuevos casos diagnosticados en los países desarrollados, ya sea de causa directa o bien influido por factores genéticos de predisposición (Morton, 1991; Nadol, 1993).

Desde el punto de vista genético la deficiencia auditiva puede clasificarse en:

- **SINDRÓMICA**, cuando la pérdida auditiva se asocia con malformaciones del oído externo o de otros órganos, o con problemas médicos que afecten a otros sistemas del organismo.
- **NO SINDRÓMICA**, cuando no se asocian a malformaciones visibles del oído externo ni a otros problemas médicos. Sin embargo puede asociarse a malformaciones del oído medio o interno.



Las hipoacusias hereditarias son trastornos fundamentalmente monogénicos, si bien los fenotipos pueden estar modulados por la influencia de genes reguladores

Pueden presentar todos los tipos posibles de herencia (Petit 2001):

- Herencia Autosómica Dominante: 18% de los casos, suele ser generalmente progresiva, postlocutiva y a veces unilateral

- Herencia Autosómica Recesiva: 80% de los casos, suele ser generalmente prelocutiva, más penetrante, bilateral y normalmente profunda o severa.
- Ligada al Cromosoma X: 2% de los casos
- Herencia Mitocondrial: aunque no se incluye en estos porcentajes, representa una forma muy frecuente de sordera neurosensorial en el adulto

En los países desarrollados, se estima en 1/1000 (0,1%) los niños que nacen con hipoacusia profunda (Cohen1995). Más del 50% de las hipoacusias prelocutivas se atribuyen actualmente a causas genéticas, la mayoría de ellas autosómicas recesivas y no sindrómicas. De ellas la mitad se atribuyen a una mutación en el gen GJB2 (que codifica la proteína Conexina 26) y el gen GJB6 (que codifica la proteína Conexina 30).

#### Hipoacusias Sindrómicas. Generalidades

### **HIPOACUSIA SINDRÓMICA**

La pérdida auditiva se asocia con malformaciones del oído externo o de otros órganos, o con problemas médicos que afecten a otros sistemas del organismo.

Aproximadamente el 30% de las hipoacusias hereditarias se catalogan como Sindrómicas.

Se han descrito unos 400 síndromes genéticos que incluyen la pérdida auditiva entre sus manifestaciones (Gorlin 1995).

Aunque la mayoría de estos síndromes son genéticamente heterogéneos, los genes implicados en cada uno de ellos no son muchos, y la mayoría han sido identificados

Los síndromes que se describen a continuación se clasificaran en función de su herencia.



<u>SÍNDROME</u>	<u>CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES</u>	<u>GENÉTICA.</u>
<b>S. DE WAARDENBURG</b>	El más común, AD (2%) HNS + anómala pigmentación de piel, el pelo (típico mechón blanco) y ojos (heterocromía)	Tipo 1: gen PAX3. <i>Distopia cantorum</i> , Tipo 2: gen MITF y SLUG No distopia. Tipo 3: gen PAX3. <i>Distopia cantotum</i> + afectación bilateral de la extremidades superiores. Tipo 4: EDNRB, EDN3 y SOX10 combinación de la tipo 2 (ambas hipoacusias son progresivas) con la enfermedad de Hirschsprung.
<b>SINDROME BRANQUIO-OTO-RENAL</b>	Es el segundo tipo más común AD. Malformaciones de oído interno, medio y externo + Hipoacusia moderada a profunda, conductiva, neurosensorial o mixta; fístulas o quistes branquiales; malformaciones renales, (hipoplasias unilaterales o agenesias bilaterales).	La penetrancia es alta, pero la expresividad es variable. 40% BOR tienen una mutación en el gen EYA1. Un pequeño porcentaje de individuos con síndrome BOR tienen mutación en gen SIX1.
<b>SINDROME STICKLER</b>	Enfermedad del tejido conjuntivo AD. Miopía, catarata y desprendimiento de retina; hipoacusia conductiva o neurosensorial; malformaciones mediofaciales y fisura palatina (bien aislada o como parte de la secuencia Robin); y una hiperlaxitud y/o artritis precoz.	Tres tipos basados en el defecto genético molecular: STL1, mutación en el gen COL2A1 STL2, si es en el gen COL11A1 STL3, si es del gen COL11A2 . El tipo 1 y 2 se caracterizan por la miopía severa, la cual predispone al desprendimiento de retina. Este hallazgo del fenotipo está ausente en la tipo 3 pues el gen COL11A2 no se expresa en el ojo.
<b>NEUROFIBROMATOSIS 2</b>	Schwannomas bilaterales del VIII PC. Hipoacusia que comienza generalmente en la 3ª década, unilateral y gradual pero que acaba siendo bilateral y profunda. Schwannomas de otros pares craneales o nervios periféricos, meningiomas y más raramente ependimomas y astrocitomas. Opacidad lenticular posterior juvenil que no suele progresar a catarata, los tumores de la piel en forma de schwannomas cutáneos y las manchas café con leche cutáneas.	La alteración genética de la enfermedad es una mutación en el gen NF2, del que hay descritas más de 200 mutaciones. El gen NF2 se localiza en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11.1-22q13.1).
<b>SINDROME DE USHER</b>	Tipo de más común de HNS AD. Hipoacusia neurosensorial (en algunos casos acompañada de alteración del Sistema Vestibular Periférico) + pérdida progresiva de la visión secundaria a una <i>retinitis pigmentosa</i> . Se subdivide clínicamente en tres tipos.  Sd Usher tipo 1: HNS+disfunción vestibular. Presentan un retraso del desarrollo motor con adquisición de la sedestación y deambulación tardía para su edad.  Sd Usher tipo 2: HNS sin disfunción vestibular. La amplificación auditiva satisfactoria favorece la adquisición de una comunicación oral. Sd Usher tipo 3 Aparición progresiva tanto de la hipoacusia neurosensorial como del déficit vestibular.	USH1: mutaciones en genes de 7 loci diferentes; USH1A: USH1A (14q32), USH1B: MYO7A (11q13.5) USH1C: USH1C (11p15.1) USH1D: CDH23 (10q21-q22), USH1E: USH1E (21q21), USH1F: PCDH15 (10q21-q22) y USH1G: USH1G (17q24-q25). USH2: USH2A: <i>USH2A</i> (1q41) , USH2B: <i>USH2B</i> (3p24.2-p23) , USH2C: <i>VLGR1</i> (5q14.3-q21.3) y USH2D (locus cromosómico desconocido). Para el USH3 se ha identificado en un sólo gen, USH3, situado en el loci 3q21-q25
<b>SINDROME DE PENDRED</b>	Segundo tipo más común de hipoacusia sindrómica AR. HNS+ bocio eutiroideo que comienza en pubertad o en la edad adulta La hipoacusia se asocia con malformaciones del laberinto óseo en un 85% de los casos, y puede variar desde una Dilatación de Acueducto Vestibular a una Displasia tipo Mondini. Algunos pacientes presentan disfunción vestibular.	El gen SLC26A4, que codifica una proteína llamada Pendrina. Este gen se expresa en el oído interno, tiroides y riñón. El Test de Descarga del Perclorato es una prueba fiable con menos de un 3% de falsos negativos
<b>SINDROME DE JERVELL Y LANGE-NIELSEN</b>	HNS profunda y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Los individuos afectados pueden sufrir episodios sincopales e incluso muerte súbita. Aunque el Electrocardiograma tiene poca sensibilidad como screening, puede ser realizado como despistaje en sorderas congénitas dado el mal pronóstico de los paciente no tratados.	Se conocen dos mutaciones asociadas a este síndrome; JLNS 1: KCNQ1 (11p15.5) (Neyroud 1997) y KCNE1 (21q22.1-q22.2) (Tyson 1997). Ambos codifican las subunidades proteicas alfa y beta de los canales lentos de potasio de la estría vascular de la cóclea y el corazón.

<b>ENFERMEDAD DE REFSUM</b>	<p>Rara enfermedad AR.</p> <p>Anosmia (síntoma universal), retinitis pigmentosa, con una combinación variable de polineuropatía sensitivo-motora, hipoacusia, ataxia cerebelosa, e ictiosis.</p> <p>Diagnóstico: determinación de la concentración sérica de ácido fitánico (que se acumula en sangre periférica). y es importante tenerla en consideración en el estudio del paciente hipoacusico porque puede tratarse con modificaciones de la dieta y plasmaféresis</p>	<p>Se ha identificado la mutación del gen en la enfermedad de Refsum: PHYH (10pter-p11.2) que origina una alteración en la alfa-oxidación del ácido fitánico.</p>
<b>SÍNDROME DE WOLFRAM</b>	<p>Rara enfermedad AR caracterizada por una diabetes mellitus, una diabetes insípida, atrofia óptica e hipoacusia, que generalmente afecta a agudos y debuta entre los 5 y 10 años</p>	<p>Se ha identificado la mutación del gen que origina el síndrome de Wolfram: WFS1 (14P16) que codifica una proteína llamada Wolframina, que se expresa en todas las células del organismo pero principalmente en páncreas, corazón, pulmón y cerebro. Aunque su función es desconocida, puede jugar un papel en el procesamiento de proteínas y en la supervivencia de células nerviosas y células del páncreas que producen insulina.</p>
<b>SÍNDROME DE ALPORT</b>	<p>Clínica renal, auditiva y visual..</p> <p>Microhematuria, presente en el 100% de los hombres y en alrededor del 90% de las mujeres, asociado a proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal progresiva.</p> <p>La hipoacusia: no se manifiesta antes de los 10 años y afecta principalmente a las frecuencias agudas de manera bilateral. Ocular: Lenticono anterior, patognomónico de la enfermedad aunque sólo se presente en el 15-20% de los casos, hasta erosiones corneales o afectaciones de la mácula.</p> <p>Aunque en el 80% de los casos éste síndrome es de herencia ligada al cromosoma X, en un 15% de los casos se transmite como AR y en un 5% como AD.</p>	<p>Se debe a una alteración o ausencia de la cadena <math>\alpha 5</math> del colágeno IV, que causa una alteración en la estructura de la membrana basal, al nivel de la fracción colágena tipo IV, que afecta ojos, oídos y riñones. Se han identificado mutaciones en 3 genes; COL4A5 (Xp22) (Barker 1990) y COL4A3 / COL4A4 (2q36-q37) (Mochizuki 1994), asociados con el síndrome de Alport.</p>
<b>SÍNDROME DE NORRIE</b>	<p>Rara enfermedad caracterizada por ceguera desde los primeros meses de vida, asociada a HNS progresiva y en algunos casos retraso mental. La retina muestra unas características masas fibrovasculares amarillo-grisáceas llamadas pseudogliomas.</p>	<p>Se origina por una mutación en el gen ND (Xp11.3) que produce una proteína llamada Norrin, la cual está envuelta en la vascularización de la retina y la estría vascular de la cóclea.</p>

*Tabla 1.- Hipoacusias sindrómicas*

Las formas de hipoacusia sindrómica mitocondrial más frecuentemente observadas comprenden desde los raros síndromes neuromusculares mitocondriales adquiridos (KSS, MERRF y MELAS) a la diabetes mellitus de herencia materna asociada a sordera

<i>SÍNDROME</i>	<i>CLÍNICA</i>
<b>KSS (Síndrome Kearns-Sayre):</b>	oftalmoplejia externa progresiva crónica, retinitis pigmentaria, ataxia, cardiomiopatía que puede dar lugar a bloqueo cardíaco, asociada a hipoacusia neurosensorial.
<b>MERRF (Myoclonus Epilepsy Associated with Ragged-Red Fibers):</b>	Mioclónicas, epilepsia y ataxia aunque también pueden presentar demencia, atrofia óptica e hipoacusia en grado variable.
<b>MELAS (Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes):</b>	Enfermedad de la infancia que se caracteriza por vómitos intermitentes, debilidad de miembros proximales y episodios recidivantes de isquemia cerebral transitoria que causan hemiparesias y ceguera cortical. El amplio abanico de síntomas y signos incluye hipoacusia en aproximadamente el 30% de casos
<b>MIDD (Maternally inherited diabetes and deafness):</b>	Se han descrito algunas familias afectas de diabetes mellitus e hipoacusia en las que se ha encontrado una mutación mitocondrial. La mutación más frecuentemente encontrada es la 3243A->G, también hallada en MELAS. En un estudio poblacional de diabéticos se ha encontrado esta mutación en el 2 a 6% de los individuos, de los cuales el 60% presentaban hipoacusia (Kadowaki 1994).

*Tabla 2: Hipoacusias sindrómica mitocondrial:*

### Hipoacusias No-Sindrómicas. Generalidades

#### **HIPOACUSIA NO SINDRÓMICA**

La hipoacusia no se asocia a malformaciones visibles del oído externo ni a otros problemas médicos. Sin embargo puede asociarse a malformaciones del oído medio o interno

La primera descripción, del origen genético de una sordera no sindrómica, fue realizada en el siglo XVI por Johannes Schenck. Desde entonces se han sucedido las evidencias hasta que en 1846, Pierre Ménière reconoció un tipo de herencia autosómico recesivo en casos familiares de sordera (Stephens, 1985).

Representan el 70% de los casos de hipoacusia hereditaria.

Hasta el momento se han descrito más de 100 loci causantes de sordera no sindrómica

- 57 loci genéticos de hipoacusias autosómicas recesivas (designadas con las siglas DFNB más su número de orden)
- 49 loci de hipoacusias autosómicas dominantes (siglas DFNA más número de orden)
- 5 loci de hipoacusias ligadas al X (siglas DFN más número de orden)

Varios loci dominantes y recesivos han sido mapeados en la misma región cromosómica y, en esos casos, se ha encontrado variaciones alélicas de un único gen. Algunos ejemplos incluirían el DFNB1 y DFNA3, los cuales se localizan en 13q12 y están causados por mutaciones en los genes GJB2 y GJB6, o el DFNB2 y DFNA11, los cuales están localizados en 11q13.5 y están causados por mutaciones en el gen MYO7A, el mismo que también causa Síndrome de Usher tipo 1B.

Lo mismo ocurre con loci que causan hipoacusia sindrómica y no-sindrómica, que incluirían: DFNB18 y el Síndrome de Usher tipo 1C (causado por una mutación en el gen USH1C que codifican la proteína Harmonina), DFNB12 y el Síndrome de Usher tipo 1D (causado por una mutación en el gen CDH23 que codifica la proteína Cadherina-23), DFNB4 y el Síndrome de Pendred (causados por una mutación en el gen SLC26A4 que codifica la proteína Pendrina), DFNA6 / 14 / 38 y el síndrome de Wolfram (causado por una mutación en el gen WFS1 que codifica a proteína Wolframina)

De los loci autosómicos dominantes, la mayoría causan hipoacusia postlingual. Algunas excepciones son DFNA3, DFNA8, DFNA12 y DFNA19. DFNA6 / 14 también son diferentes por afectar ante todo a frecuencias graves

La mayoría de los loci autosómicos recesivos causan hipoacusias prelinguales severas o profundas, una de las excepciones es DFNB8 en el cual la pérdida auditiva es postlingual y rápidamente progresiva.

Las hipoacusias no-sindrómicas ligadas al cromosoma X pueden ser tanto pre como postlinguales. Una de ellas, DFN3, origina una hipoacusia mixta.

Se conocen en la actualidad 39 genes responsables de hipoacusia no sindrómica, y se estima que la cifra podría alcanzar el centenar. Los genes hasta ahora identificados codifican proteínas implicadas en funciones muy distintas en el proceso de recepción de la señal auditiva. Entre ellas:

**Proteínas de membrana o asociadas a membrana:**

- El canal de potasio KCNQ4, los transportadores de aniones SLC26A4 (pendrina) y SLC26A5 (prestina).
- Las conexinas 26, 30 y 31, proteínas de las uniones intercelulares de tipo comunicante o gap junctions.
- La claudina-14, proteína de las uniones intercelulares estrechas o tight junctions
- La proteína CDH23 y la protocadherina 15, de la familia de las cadherinas, implicadas en adhesión celular.
- La proteasa TMPRSS3.
- La otoferlina, presuntamente implicada en el tráfico de las vesículas sinápticas generadas en las células ciliadas internas.
- La otoancorina, proteína anclada a membrana con una función estructural en la interfase entre el epitelio sensorial y la membrana tectoria del oído interno.

- La wolframina, proteína localizada en la membrana del retículo endoplásmico y que ayuda a mantener la carga iónica.
- La TCM1 Y TMIE, proteínas de membrana de función desconocida.

#### **Proteínas del citoesqueleto de las células sensoriales del oído interno:**

- Las miosinas IA, IIA, IIC, IIIA, VI, VIIA y XV, la gamma-actina y la espina, proteínas que contribuyen al mantenimiento de los haces de actina.
- La proteína diaphanous-1, reguladora de la polimerización de la actina.
- La esterocilina, la harmonina y la whirlina, proteínas de los estereocilios de las células ciliadas

#### **Proteínas de la matriz extracelular:**

- La alfa-tectorina un colágeno de tipo XI, proteínas estructurales de la membrana tectoria del oído interno.
- La colina, presente en las estructuras de soporte y en los canales neurales del laberinto.

#### **Proteínas reguladoras:**

- Los reguladores transcripcionales POU3F4, POU4F3, EYA4 y TFCP2L3.
- La  $\mu$ -cristalina, miembro de la familia de proteínas que se unen a las hormonas tiroideas (THBPs) para regular su acción

#### **Componentes de la maquinaria de biosíntesis de proteínas en la mitocondria:**

- El rRNA 12S y el tRNA-Ser (UCN), cuyos genes se encuentran en el genoma mitocondrial.
- 

**Proteínas de función todavía desconocida**, codificadas por genes que se expresan en el oído interno, cuyas mutaciones son causantes de hipoacusia: el producto del gen DFNA5.

NOMBRE LOCUS	CROMOSOMA LOCUS	GEN	INICIO / DECADA	AUDIOGRAMA / EVOLUCIÓN
DFNA1	5q31	<i>DIAPH1</i>	POSTLINGUAL / 1ª	GRAVES / PROGRESIVA
DFNA2	1p35.3	<i>GJB3</i>	POSTLINGUAL / 2ª	AGUDOS / PROGRESIVA
	1p34	<i>KCNQ4</i>		
DFNA3	13q11-q12	<i>GJB2</i>	PRELINGUAL	
	13q12	<i>GJB6</i>		
DFNA4	19q13	<i>MYH14</i>	POSTLINGUAL	PLANA / LIGERAMENTE DESCENDENTE
DFNA5	7p15	<i>DFNA5</i>	POSTLINGUAL / 1ª	AGUDOS / PROGRESIVA
DFNA6/14/38	4p16.1	<i>WFS1</i>	PRELINGUAL	GRAVES / PROGRESIVA
DFNA8/12	11q22-q24	<i>TECTA</i>		MEDIAS / ESTABLE
DFNA9	14q12-q13	<i>COCH</i>	POSTLINGUAL / 2ª	AGUDOS / PROGRESIVA
DFNA10	6q22-q23	<i>EYA4</i>	POSTLINGUAL / 3ª, 4ª	PLANA / LIGERAMENTE DESCENDENTE
DFNA11	11q12.3-q21	<i>MYO7A</i>	POSTLINGUAL / 1ª	
DFNA13	6p21	<i>COL11A2</i>	POSTLINGUAL / 2ª	MEDIAS / PROGRESIVA
DFNA15	5q31	<i>POU4F3</i>	POSTLINGUAL	AGUDOS / PROGRESIVA
DFNA17	22q11.2	<i>MYH9</i>		
DFNA20/26	17q25	<i>ACTG1</i>		
DFNA22	6q13	<i>MYO6</i>		
DFNA28	8q22	<i>TFCP2L3</i>		
DFNA36	9q13-q21	<i>TMC1</i>		
DFNA39	4q21.3	<i>DSPP</i>		
DFNA48	12q13-q14	<i>MYO1A</i>		
				PLANA / LIGERAMENTE DESCENDENTE
				AGUDOS / PROGRESIVA
				PROGRESIVA

*TABLA 3: Manifestaciones clínicas y genética molecular de las Hipoacusias No-Sindrómicas Autosómicas Dominantes originadas por genes conocidos (Adaptado de Van Camp & Smith 2006)*

NOMBRE LOCUS	CROMOSOMA LOCUS	GEN	INICIO	AUDIOGRAMA EVOLUCIÓN
DFNB1	13q11-112	<i>GJB2</i>	PRELINGUAL	PANTONAL / ESTABLE
	13q12	<i>GJB6</i>		
DFNB2	11q13.5	<i>MYO7A</i>	PRE POSTLINGUAL	INESPECIFICO
DFNB3	17p11.2	<i>MYO15</i>	PRELINGUAL	PANTONAL / ESTABLE
DFNB4	7q31	<i>SLC26A4</i>	PRE POSTLINGUAL	PANTONAL / ESTABLE, PROGRESIVA
DFNB6	3p21	<i>TMIE</i>	PRELINGUAL	PANTONAL / ESTABLE
DFNB7/11	9q13-q21	<i>TMCI</i>		
DFNB8	21q22.3	<i>TMPRSS3</i>	POSTLINGUAL	PANTONAL / PROGRESIVA
DFNB10			PRELINGUAL	PANTONAL / ESTABLE
DFNB9	2p22-p23	<i>OTOF</i>	PRELINGUAL	PANTONAL / ESTABLE
DFNB12	10q21-q22	<i>CDH23</i>		
DFNB16	15q15	<i>STRC</i>	PERILINGUAL	PANTONAL (+AGUDOS) / ESTABLE
DFNB18	11p15.1	<i>USH1C</i>	PRELINGUAL	PANTONAL / ESTABLE
DFNB21	11q22-q24	<i>TECTA</i>		
DFNB22	16p12.2	<i>OTOA</i>		
DFNB29	21q22.3	<i>CLDN14</i>		
DFNB30	10p11.1	<i>MYO3A</i>		
DFNB31	9q32-q34	<i>DFN31</i>		
DFNB36	1p36.31	<i>ESPN</i>		
DFNB 48	6q13	<i>MYO6</i>		

*TABLA 4: Manifestaciones clínicas y genética molecular de las Hipoacusias No-Sindrómicas Autosómicas Recesivas originadas por genes conocidos (Adaptado de Van Camp & Smith 2006)*

NOMBRE LOCUS	LOCALIZACIÓN	GEN	INICIO	TIPO Y GRADO	FRECUENCIAS
DFN2	Xq22	□ <sub>2</sub> log□ 香 琰菑 □Û	PRELINGUAL	ESTABLE HEUROSENSORIAL PROFUNDA	PANTONAL
DFN3	Xq21.1	POU3F4	POSTLINGUAL	PROGRESIVA MIXTA VARIABLE pero progresa a PROFUNDA	
DFN4	Xp21		PRELINGUAL	ESTABLE NEUROSENSORIAL	
DFN6	Xp22		POSTLINGUAL (1° década)	PROGRESIVA NEUROSENSORIAL SEVERA a PROFUNDA	Inicio AGUDOS, luego PANTONAL

*TABLA 5: Manifestaciones clínicas y genética molecular de las Hipoacusias No-Sindrómicas ligadas al cromosoma X originadas por genes conocidos (Adaptado de Van Camp & Smith 2006)*

GEN	MUTACIÓN	SEVERIDAD	PENETRANCIA
12s Rrna	9612 (Mutaciones diferentes)	VARIABLE	ALTAMENTE VARIABLE AMINOGLUCOSIDOS INDUCIDA
	1494 C→T		
	1555 A→G		
Trna Ser (UCN)	7445 A →G		VARIABLE
	7472 ins C		
	7510 T→C		
	7511 T→C		

*TABLA 6: Manifestaciones clínicas y genética molecular de las Hipoacusias No-Sindrómicas Mitocondriales (Adaptado de Van Camp & Smith 2006)*



**BIBLIOGRAFÍA**

- Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, Weil D, Cruaud C, Sahly I, Leibovici M, Bitner-Glindzi, M, Francis M, Lacombe D, Vigneron J, Charachon R, Boven K, Bedbeder P, Van Regemorter N, Weissenbach J, Petit C. A human homologue of the *Drosophila* eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet.* 1997; 15: 157-64
- Ahmad NN, Ala-Kokko L, Knowlton RG, Jimenez SA, Weaver EJ, Maguire JI, Tasman W, Prockop DJ. Stop codon in the procollagen II gene (COL2A1) in a family with the Stickler syndrome (arthro-ophthalmopathy). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991; 1: 88.
- Ahmed ZM, Riazuddin S, Bernstein SL, Ahmed Z, Khan S, Griffith AJ, Morell RJ, Friedman TB, Riazuddin S, Wilcox ER. Mutations of the protocadherin gene PCDH15 cause Usher syndrome type 1F. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 25-34.
- Attie T, Till M, Pelet A, Amiel J, Edery P, Boutrand L, Munnich A, Lyonnet S. Mutation of the endothelin-receptor B gene in Waardenburg-Hirschsprung disease. *Hum Mol Genet.* 1995; 4: 2407-9
- Ballana E, Estevill J. Genética y genómica de las deficiencias auditivas. En: Salesa E, Perelló E, Bonavida A. *Tratado de audiología.* Masson, Barcelona. 2005: 269-82.
- Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, Gregory MC, Skolnick MH, Atkin CL, Tryggvason K. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science.* 1990; 248: 1224-7.
- Berger W, Meindl A, van de Pol TJ, Cremers FP, Ropers HH, Doerner C, Monaco A, Bergen AA, Lebo R, Warburg M. Isolation of a candidate gene for Norrie disease by positional cloning. *Nat Genet.* 1992; 1: 199-203.
- Chaib H, Kaplan J, Gerber S, Vincent C, Ayadi H, Slim R, Munnich A, Weissenbach J, Petit C. A newly identified locus for Usher syndrome type I, USH1E, maps to chromosome 21q21. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 27-31.
- Cohen MM, Gorlin RJ. Epidemiology, etiology, and genetic patterns. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM (eds) *Hereditary Hearing Loss and its Syndromes.* Oxford University Press, NY. 1995: 9-21.
- Del Castillo I et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *New Eng J Med.* 346: 243-249. 2002
- Edery P, Attie T, Amiel J, Pelet A, Eng C, Hofstra RM, Martelli H, Bidaud C, Munnich A, Lyonnet S (1996) Mutation of the endothelin-3 gene in the Waardenburg-Hirschsprung disease (Shah-Waardenburg syndrome). *Nat Genet* 12:442-4
- Estivill X, Govea N, Barceló A et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A155G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Am J Hum Genet.* 62: 27-35. 1998
- Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G, High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8: 19-23.
- Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM, eds *Hereditary Hearing Loss and its Syndromes.* Oxford University Press, NY. 1995

- Hmani M, Ghorbel A, Boulila-Elgaied A, Ben Zina Z, Kammoun W, Drira M, Chaabouni M, Petit C, Ayadi H. A novel locus for Usher syndrome type II, USH2B, maps to chromosome 3 at p23-24.2. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 363-7
- Hoth CF, Milunsky A, Lipsky N, Sheffer R, Clarren SK, Baldwin CT (1993) Mutations in the paired domain of the human PAX3 gene cause
- Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakuta R, Suzuki Y, Tanabe Y, Sakura H, Awata T, Goto Y. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med*. 1994; 7: 962-8
- Kaplan J, Gerber S, Bonneau D, Rozet JM, Delrieu O, Briard ML, Dollfus H, Ghazi I, Dufier JL, Frezal J. A gene for Usher syndrome type I (USH1A) maps to chromosome 14q. *Genomics* 1992; 14: 979-87.
- Kimberling WJ, Weston MD, Moller C, Davenport SL, Shugart YY, Priluck IA, Martini A, Milani M, Smith RJ. Localization of Usher syndrome type II to chromosome 1q. *Genomics* 1990; 7: 245-9.
- Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I). *Am J Hum Genet* 52:455-62
- Migliosi V, Modamio-Hoybjor S, Moreno-Pelayo MA, Rodríguez-Ballesteros M, Villamar M, Tellería D, et al. Q829X, a novel mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF), is frequently found in Spanish patients with prelingual non-syndromic hearing loss. *J Med Genet* 2002; 39: 502-6
- Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Chan B, Schroder CH, Smeets HJ. Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet*. 1994; 8 : 77-81.
- Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci*. 1991; 630: 16-31
- Mustapha M, Chouery E, Torchard-Pagnez D, Nouaille S, Khrais A, Sayegh FN, Megarbane A, Loiselet J, Lathrop M, Petit C, Weil D. A novel locus for Usher syndrome type I, USH1G, maps to chromosome 17q24-25. *Hum Genet*. 2002; 110: 348-50.
- Nadol JB. Hearing loss. *N England J Med*. 1993; 329: 1092-1102.
- Newton VE. Clinical features of th Waardenburg syndromes. *Adv Otorhinolaryngol*. 2002; 61: 2001-8.
- Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, Faure S, Gary F, Coumel P, Petit C, Schwartz K, Guicheney P. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 113-5.
- Petit C, Levilliers J, Hardelin JP. Molecular genetics of hearing loss. *Ann Rev Genet*. 2001; 35: 589-646.
- Pieke-Dahl S, Moller CG, Kelley PM, Astuto LM, Cremers CW, Gorin MB, Kimberling WJ. Genetic heterogeneity of Usher syndrome type II: localisation to chromosome 5q. *J Med Genet* 2000; 37: 256-62.
- Pingault V, Bondurand N, Kuhlbrodt K, Goerich DE, Prehu MO, Puliti A, Herbarth B, Hermans-Borgmeyer I, Legius E, Matthijs G, Amiel J, Lyonnet S, Ceccherini I, Romeo G, Smith JC, Read AP, Wegner M, Goossens M (1998) SOX10 mutations in patients with Waardenburg-Hirschsprung disease. *Nat Genet* 18:171-3

- Reardon W, Coffey R, Phelps PD, Luxon LM, Stephens D, Kendall-Taylor P, Britton KE, Grossman A, Trembath R. Pendred syndrome--100 years of underascertainment? *QJM* 1997; 90:443-7
- Richards AJ, Yates JR, Williams R, Payne SJ, Pope FM, Scott JD, Snead MP. A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the COL11A1 gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in alpha 1 (XI) collagen. *Hum Mol Genet* 1996; 5; 1339-43.
- Ruf RG, Xu PX, Silvius D, Otto EA, Beekmann F, Muerb UT, Kumar S, Neuhaus TJ, Kemper MJ, Raymond RM Jr, Brophy PD, Berkman J, Gattas M, Hyland V, Ruf EM, Schwartz C, Chang EH, Smith RJ, Stratakis CA, Weil D, Petit C, Hildebrandt F. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:8090-5
- Santos S. Hipoacusia neurosensorial infantil: estudio retrospectivo de factores de riesgo y etiología. Tesis doctoral. Madrid 2004.
- Sanchez Martin M, Rodriguez Garcia A, Perez Losada J, Sagrera A, Read AP, Sanchez Garcia I. SLUG (SNAI2) deletions in patients with Waardenburg disease. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 3231-6
- Sankila EM, Pakarinen L, Kaariainen H, Aittomaki K, Karjalainen S, Sistonen P, de la Chapelle A. Assignment of an Usher syndrome type III (USH3) gene to chromosome 3q. *Hum Mol Genet.* 1995; 4: 93-8.
- Smith RJ, Lee EC, Kimberling WJ, Daiger SP, Pelias MZ, Keats BJ, Jay M, Bird A, Reardon W, Guest M. Localization of two genes for Usher syndrome type I to chromosome 11. *Genomics* 1992; 14: 995-1002
- Stephens SD. History and otolaryngology. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1985; 10: 123-4.
- Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Harris R, Balling R, Gruss P, Strachan T (1992) Waardenburg's syndrome patients have mutations in the human homologue of the Pax-3 paired box gene. *Nature* 355:635-6
- Tassabehji M, Newton VE, Read AP (1994) Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in the human microphthalmia (MITF) gene. *Nat Genet* 8:251-5
- Tyson J, Tranebjaerg L, Bellman S, Wren C, Taylor JF, Bathen J, Aslaksen B, Sorland SJ, Lund O, Malcolm S, Pembrey M, Bhattacharya S, Bitner-Glindzicz M. Isk and KvLQT1: mutation in either of the two subunits of the slow component of the delayed rectifier potassium channel can cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 2179-85.
- Van Camp G and Smith RJH (2003) [The Hereditary Hearing Loss Homepage](http://webhost.ua.ac.be/hhh/) (<http://webhost.ua.ac.be/hhh/>)
- Vikkula M, Mariman EC, Lui VC, Zhidkova NI, Tiller GE, Goldring MB, van Beersum SE, de Waal Malefijt MC, van den Hoogen FH, Ropers HH, et al. Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus. *Cell.* 1995; 80: 431-7.
- Wayne S, Der Kaloustian VM, Schloss M, Polomeno R, Scott DA, Hejtmancik JF, Sheffield VC, Smith RJ. Localization of the Usher syndrome type ID gene (Ush1D) to chromosome 10. *Hum Mol Genet.* 1996; 5: 1689-92.
- Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J, Mburu P, Varela A, Levilliers J, Weston MD. Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature* 1995; 374; 60-1.

- 
- Yasunaga S, Grati M, Chardenoux S, Smith TN, Friedman TB, Lalwani AK, et al. OTOF encodes multiple long and short isoforms: genetic evidence that the long ones underlie recessive deafness DFNB9. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 591-600.