

COLECCIÓN  
DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA

*FOLLETO N°* **13**

**LAS SORDERAS GENÉTICAS Y LAS CONEXINAS**

*COLECCIÓN*  
***DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA***

***FOLLETO N° 13***

***LAS SORDERAS GENÉTICAS Y LAS CONEXINAS***

Autores:  
Martalucía Tamayo Fernández. MD, MSc  
Médica Genetista, Universidad Javeriana

Margarita Olarte Giraldo. Bact. MSc.

Editora de la Colección:  
Martalucía Tamayo F., MD, MSc. Genetista  
Instituto de Genética Humana  
Universidad Javeriana

***Febrero de 2006***

## **INDICE**

### **INTRODUCCIÓN**

- I. CONCEPTOS BÁSICOS DE GENÉTICA**
- II. EL OÍDO**
- III. GENERALIDADES DE LA SORDERA**
- IV. GENÉTICA DE LAS SORDERAS**
  - a. Sorderas Síndrómicas
  - b. Sorderas no Síndrómicas
  
- V. QUE SON LAS CONEXINAS?**
  - a. Conexina 26
  - b. Conexina 30
  - c. Conexina 31
  - d. Conexina 43
  
- VI. QUE SABEMOS DE LAS SORDERAS PRODUCIDAS POR CONEXINAS EN COLOMBIA?**

## **BIBLIOGRAFIA**

## INTRODUCCIÓN

El grupo del Programa de Estudios Genéticos en Enfermedades Visuales y Auditivas de origen genético, ha venido trabajando el tema de la Sordera desde hace 18 años. Tenemos una larga lista de trabajos en estos aspectos genéticos y la experiencia adquirida es grande. Por eso, nunca como ahora, habíamos estado tan comprometidos con las personas que han perdido la audición. Es mucho lo que hemos aprendido durante estos años, los avances científicos son considerables incluso en nuestro medio y ya tenemos una panorámica global más clara de las diversas enfermedades genéticas que causan esta limitación.

Por eso, ahora sí estamos en capacidad de identificar las mutaciones de los genes que causan sorderas genéticas, bien sean sindrómicas (hipoacusia acompañada de otras alteraciones sistémicas) o no sindrómicas (hipoacusia aislada, sin otras alteraciones sistémicas corporales). Por primera vez en muchos años, tenemos herramientas diagnósticas que nos abrirán nuevos horizontes medico-genéticos en el país. Ya tenemos la opción de identificar esas alteraciones génicas que causan la pérdida de la audición, por medio de algunas pruebas de genética molecular que nos permiten estudiar algunos genes implicados, detectar los cambios en su secuencia que expliquen las modificaciones en su función, e identificar las alteraciones en las proteínas que ellos codifican.

Dentro del genoma humano se ha identificado una gran familia de genes involucrados con estas alteraciones, como los denominados GabJunction (GJB), que codifican para unas proteínas que se expresan en la cóclea, llamadas CONEXINAS. Estas varían unas de otras y se denominan con números que las diferencian de acuerdo a su función y sitio de acción. La nomenclatura utilizada habla entre otras, de la Conexina 26 (Cx26), la más comúnmente encontrada en los seres humanos, codificada por el gen GJB2. La Conexina 30 (Cx30), codificada por el gen GJB6. También se conoce la Conexina 31 (Cx31), codificada por el gen GJB3, pero la más recientemente descrita es la Conexina 43 (Cx43), codificada por el gen GJA1. Como puede observarse son varias y en todas se han identificados diversas clases de mutaciones que causan pérdida auditiva.

Ante el desconocimiento de la distribución en Colombia de estos genes y la relación de sus mutaciones con las sorderas genéticas que solemos observar, hemos iniciado un gran estudio nacional que busque alteraciones en algunos de estos genes implicados, para determinar su comportamiento en Colombia y así poder ofrecer a futuro, unas pruebas genéticas diagnósticas que nos permitan identificar a los portadores de estas mutaciones causales y definir a los afectados por causa genética. Para el éxito de este trabajo, es preciso contar con la colaboración de los institutos para sordos, de los educadores y de las familias donde existe esta limitación sensorial. Usted también puede hacer parte de estas investigaciones en Colombia, lo invitamos a colaborar con nuestro grupo, pionero en este tipo de estudios científicos en Colombia.

Martalucia Tamayo F., MD,MSc  
Medica Genetista-Editora de la Colección

## **I. CONCEPTOS BÁSICOS DE GENÉTICA**

En el ser humano la información genética está contenida en el DNA y esto hace que el DNA se convierta en la estructura básica de la herencia.

### **¿Que es el “gen”?**

En términos claros, el “gen” podría ser definido como una porción de DNA de diversa longitud, que codifica para la síntesis de una determinada proteína. Los genes están localizados en los cromosomas. Todo ser humano tiene dos copias de cada cromosoma, pues recibe un gen del padre y otro de la madre; entonces tiene dos copias de cada uno de los genes.

### **¿Que es Homocigosidad y Heterocigosidad ?**

Se dice que un individuo es “Homocigoto” cuando tiene dos copias iguales del mismo gen, tanto en el cromosoma paterno como en el materno. Por el contrario, si tiene dos copias distintas, entonces es “Heterocigoto”.

### **¿Que es Dominancia y Recesividad ?**

Si una característica o una enfermedad se manifiesta solamente cuando los genes están en estado homocigoto ( se tienen las dos copias del mismo gen), se habla entonces de recesividad. Pero si al característica o enfermedad se manifiesta estando el gen en estado heterocigoto (teniendo una sola copia del gen), se habla entonces de dominancia.

### **¿Que es Autosómico y Ligado al sexo ?**

Cuando el gen heredado se encuentra localizado en un cromosoma autosómico, esa clase de herencia se denomina autosómica; mientras que si el gen está localizado en uno de los cromosoma sexuales, se conoce esta clase de herencia como herencia ligada al sexo, la que puede ser ligada a X o ligada a Y.

## **ANÁLISIS DE LA ENFERMEDAD HEREDITARIA**

Existen puntos claves en la determinación del modo de transmisión de cualquier enfermedad hereditaria. Las siguientes consideraciones deben ser analizadas siempre:

- a) Saber de qué enfermedad se trata exactamente.
- b) Cuántas personas en la familia están afectadas.
- c) Si la misma enfermedad está presente en todos, o en la familia se encuentra más de una entidad.
- d) Si es posible identificarse una etiología externa específica pre o peri-natal,
- e) Si todos los individuos catalogados como afectados lo están de la misma manera, o por el contrario, se presentan diferencias en el grado de afección.
- f) A qué edad apareció el problema en cada uno de los afectados,
- g) Si las personas catalogadas como “no afectadas”, realmente carecen de toda manifestación clínica.

h) Finalmente, en caso de encontrarse alteraciones diferentes en otro miembros de la familia, determinar si estas forman parte de la misma entidad.

Una vez estudiado esto, el análisis genético es importante para definir los últimos puntos: determinar si realmente se trata de una enfermedad genética, si se trata de una enfermedad heredada en forma autosómica o ligada a X, si hay consanguinidad entre los padres del afectado, si se está transmitiendo en forma dominante o recesiva y una vez identificado el mecanismo de herencia, cual es la probabilidad de que se repita la enfermedad en futuros embarazos o la descendencia del afectado.

## II. EL OÍDO

El oído es el órgano encargado de recibir el sonido. Anatómicamente, el Oído puede dividirse en tres partes: oído externo, oído medio y oído interno. De todas ellas, la que más nos interesa dentro del estudio de las conexinas, es el oído interno.

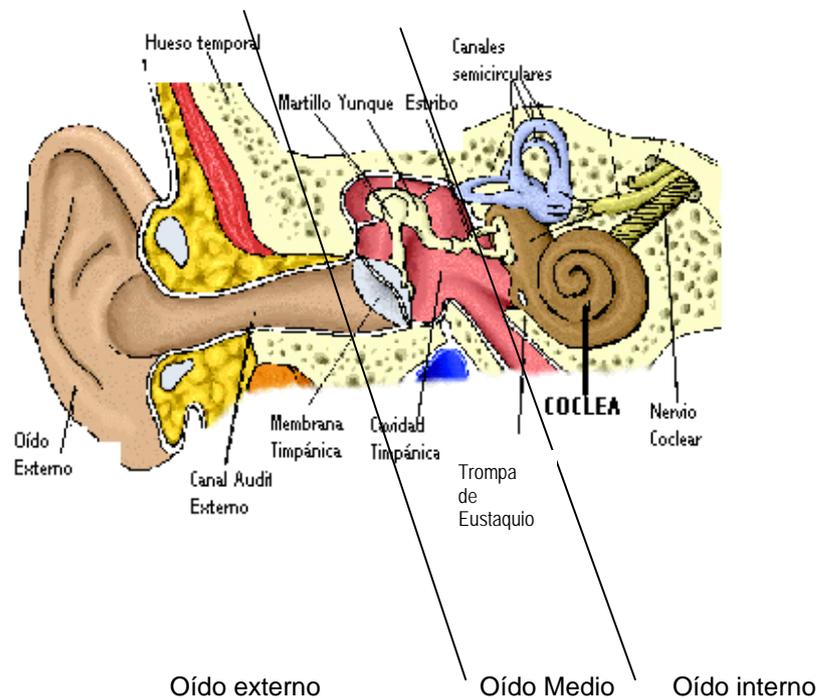


Fig1. El Oído y sus partes.

Tomado de: [www.medscape.com/viewarticle](http://www.medscape.com/viewarticle)

## **El Oído Interno**

El oído interno está contenido dentro de la pirámide petrosa del hueso temporal. El laberinto óseo del oído interno, alberga los órganos de la audición y del equilibrio. Está formado por varias partes: el vestíbulo, que alberga el utrículo y el sáculo; la cóclea con su órgano de corti; tres conductos semicirculares y los acueductos coclear y vestibular. En la Cóclea se encuentra el órgano de corti, órgano de la audición por excelencia. Los receptores sensoriales de la audición y las estructuras de soporte están localizadas en la membrana basilar. Veamos la cóclea en más detalle.

## **La Cóclea**

La Cóclea es la porción del oído interno responsable de la audición. Es responsable de convertir los sonidos que entran al canal auditivo en forma de vibraciones mecánicas, en señales eléctricas. Este proceso, conocido como transducción, es realizado por células sensoriales especializadas del órgano de Corti que está dentro de la cóclea. Las señales eléctricas que codifican las características del sonido, son transportadas al cerebro por medio del nervio auditivo.

- Anatomía: La cóclea consiste en un tubo óseo similar a un caracol, en el que los espacios son más grandes en la base que en la parte apical o superior. En cada vuelta, el tubo óseo es dividido en tres compartimentos, separados por los tejidos membranosos. Cada vuelta de la cóclea es dividida en tres cámaras llamadas escalas. La escala timpánica y la escala vestibular contienen la endolinfa la cual está limitada por los tres lados por la estra vascularis, la membrana de Reissner y el órgano de corti.
- Sobre la membrana basilar, se sitúan las células ciliadas, las que tienen la función de moverse al contacto con el sonido y enviar el mensaje al cerebro por medio del nervio auditivo. El sonido toca las cilias y se produce la conducción del estímulo. Cuando hay un daño a este nivel, generalmente se pierde audición de manera parcial o total. Casi siempre estos daños son de origen genético.

## **Composición del Fluido Cóclea:**

- Perilinf : Es un fluido extracelular típico de composición química comparable al plasma o al Líquido cefalorraquídeo. El principal componente es el sodio, pero la perilinfa de la escala vestibular tiene más alto contenido de potasio y más bajo de sodio.

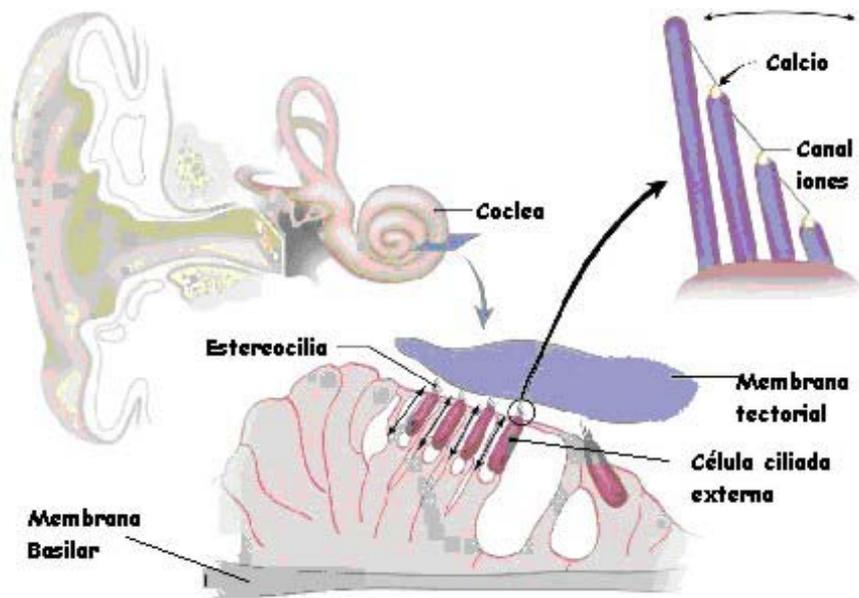


Fig 2. La Cóclea y sus partes

Tomado de: [www.asterion.rockefeller.edu](http://www.asterion.rockefeller.edu).

- Endolinfa : Es un fluido extracelular totalmente único, con una composición diferente a la encontrada en cualquier otra parte del cuerpo. El mayor componente de la endolinfa es el potasio y allí virtualmente no hay sodio. La endolinfa coclear es también única en otros aspectos, tiene un contenido de calcio extremadamente bajo, lo que le da un voltaje positivo con respecto a la perilinfa; esto es llamado "potencial endococlear".

Tanto el bajo nivel de calcio y el potencial endococlear son extremadamente importantes para el normal funcionamiento de la cóclea, pues aún pequeños cambios resultan en una disminución de la sensibilidad auditiva. Las células basales, células intermedias y fibrocitos del ligamento espiral están unidos por medio de "uniones celulares tipo Gap", las cuales se requieren para facilitar los movimientos de potasio hacia la endolinfa <sup>1</sup>. Aquí es donde intervienen las proteínas llamadas **Conexinas**, controladas por genes que, en ocasiones, pueden estar alterados y producir entonces, pérdidas auditivas de características especiales, como veremos más adelante.

### **III. GENERALIDADES DE LA SORDERA**

El término “sordera” comúnmente engloba cualquier pérdida en la capacidad auditiva de un individuo y se refiere a alteraciones que van desde una mínima hipoacusia hasta la pérdida total de la audición<sup>2</sup>. La pérdida de la audición puede ser adquirida a través de una variedad de mecanismos físicos, químicos e infecciosos. Aún así, la genética juega un papel importante tanto en la ocurrencia como en la presentación de estos factores y la susceptibilidad del paciente a un agente externo.

### **IV. GENÉTICA DE LAS SORDERAS**

#### **A. SORDERAS SINDRÓMICAS**

Esta sordera es aquella que se encuentra asociada a algún otro tipo de alteración física o mental. La pérdida de la audición ocurre como un componente primario u ocasional en más de 100 síndromes genéticos, dentro de los cuales son muy conocidos, por ejemplo, el Síndrome de Usher y el Síndrome de Waardenburg entre otros.

#### **B. SORDERAS NO SINDRÓMICAS**

Es una sordera que no está asociada con algún otro síntoma o signo, unos son adquiridas y otras hereditarias. Cerca del 70% de las sorderas genéticas son no-sindrómicas. Esta clase de Hipoacusia ha sido clasificada de acuerdo a los patrones de herencia:

- ❖ Autosómica Dominante (DFNA)
- ❖ Autosómica recesiva (DFNB)
- ❖ Ligada a X (DFN)
- ❖ Mitocondrial

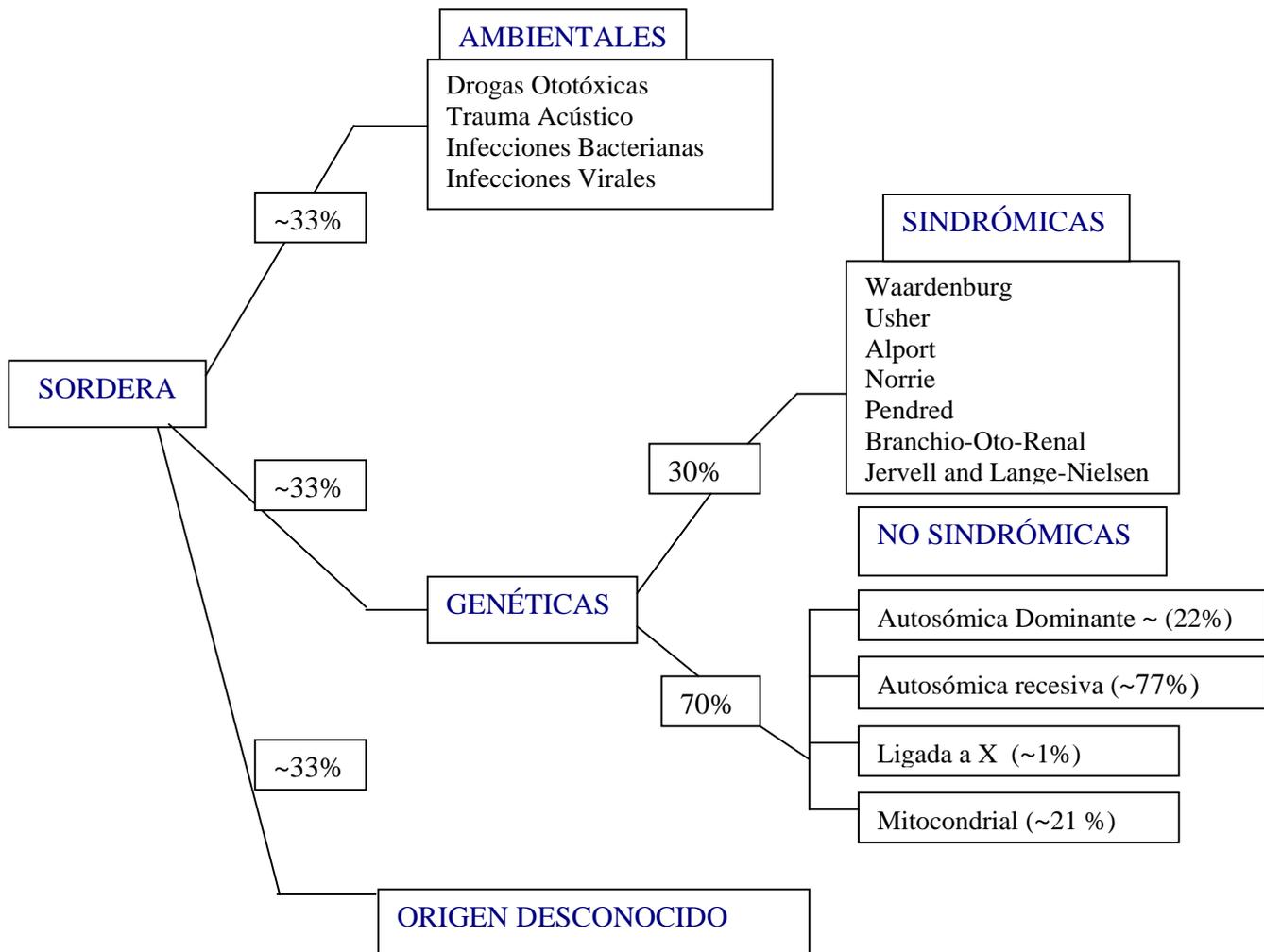


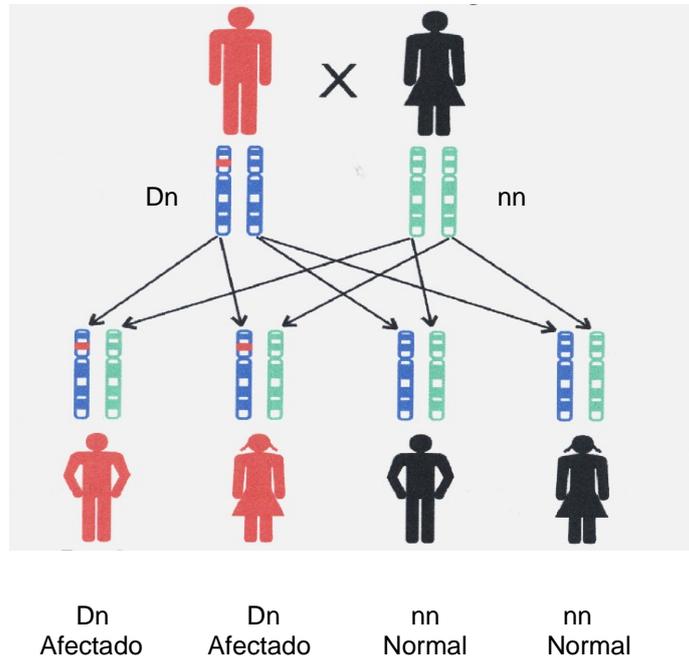
Fig3. Clasificación etiología sorderas.

Am J. Hum. Genet .69:923-935,2001

### 1. Sordera No Sindrómica Autosómica Dominante

La Herencia autosómica dominante explica aproximadamente el 30% de los casos de sordera no sindrómica. La sordera es usualmente neurosensorial. Aunque el compromiso en las sorderas genéticas suele ser bilateral, desde 1939 ha sido descrita una sordera unilateral autosómica dominante.

En este tipo de herencia es suficiente una sola copia del gen mutado para presentar la Hipoacusia. Como regla general, todo individuo afectado tiene uno de los dos padres afectados, a excepción de los casos en que se deba a una "mutación nueva".



**Fig 4. Herencia Autosómica Dominante.**

En esta figura se muestra cómo un padre con el gen “dominante”, tiene un 50% de riesgo de darle el gen a sus hijos y un 50% de opción de no recibirlo. En este ejemplo  $n$  es un gen normal y  $D$ , un gen alterado. Por lo tanto la combinación “ $nn$ ” representa un hijo normal y “ $Dn$ ” un hijo afectado

Hasta el momento han sido localizados 38 loci diferentes. Este tipo de sordera ha sido denominado con la nomenclatura DFNA y en la tabla No. 1 se enumeran las diferentes localizaciones detectadas.

**Tabla 1. Genes asociados con Sorderas No Sindrómicas Autosómicas Dominantes**

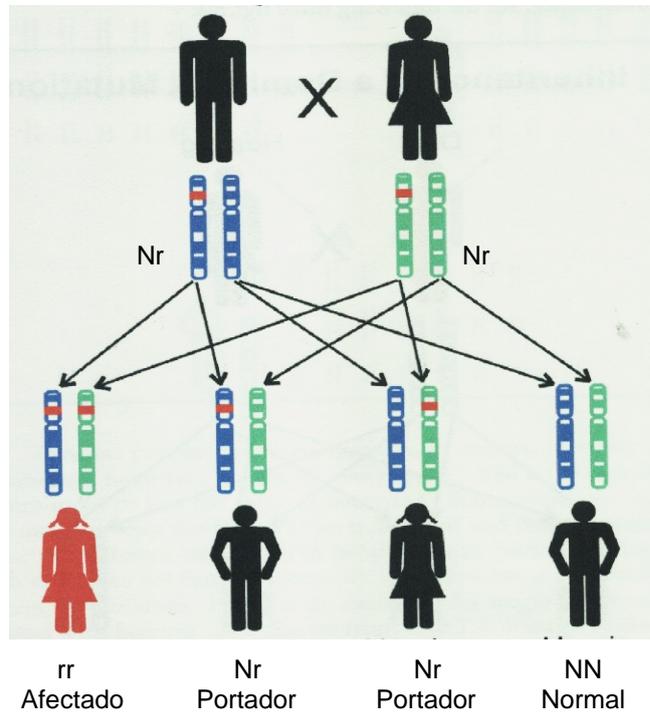
<b>Locus</b>	<b>Gen</b>	<b>Referencias</b>
DFNA1	DIAPH1	Lynch Y col.,1997
DFNA2	<b>GJB3 (CX 31)</b>	Xia y Col., 1998
DFNA2	KCNQ4	Kubish y Col.,1999
DFNA3	<b>GJB2 (CX 26)</b>	Kelsell y Col.,1997
DFNA3	<b>GJB6 (CX 30)</b>	Grifa y Col.,1999
DFNA5	DFNA5	Van Laer y Col.,1998
DFNA6/DFNA14	WFS1	Bespalova y Col.,2001 Young y Col.,2001
DFNA8/DFNA12	TECTA	Verhoeven y Col.,1998
DFNA9	COCH	Robertson y Col.,1998
DFNA10	EYA4	Wayne y Col.,2001
DFNA11	MYO7A	Liu y Col.,1997
DFNA13	COL11A2	McGuirt y Col.,1999
DFNA15	POU4F3	Vahava y Col.,1998
DFNA17	MIH9	Lalwani y Col.,2000
DFNA36	TMC1	Kurima y Col.,2002

Tomado de Van Camp G, Smith RJH. Hereditary hearing Loss Home page:  
<http://www.dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>

## **2. Sordera No sindrómica Autosómica Recesiva**

La herencia autosómica recesiva cuenta para casi el 60% de todos los casos de sorderas no sindrómicas. La sordera es siempre de origen neurosensorial y han sido descritas variedades de severa, moderada y de inicio temprano. En general, la sordera autosómica recesiva es más severa que las formas dominantes. Este tipo de sordera se debe generalmente a defectos en la cóclea sin ninguna otra anomalía asociada<sup>2</sup>.

En esta clase de herencia, la enfermedad sólo se manifiesta cuando el individuo presenta las dos copias alteradas del mismo gen, provenientes de cada padre, es decir, poseen el gen mutado en dosis doble. Si ambos padre poseen una copia del gen alterado, el riesgo de tener hijos enfermos es del 25% en cada embarazo, un 50% de ser portadores de una copia del gen anormal, pero ser sanos y un 25 % de heredar las dos copias de los genes normales.



**Fig 5. Herencia Autosómica Recesiva**

En este ejemplo N es un gen normal y r, un gen alterado. El hijo "rr" representa un hijo afectado, "Nr" un hijo portador sano y "NN" será sano, porque no hereda ninguna copia dañada del gen.

Hasta el momento han sido localizados 30 loci DFNB.

En la tabla 2 se muestran los genes asociados con sorderas no sindrómicas autosómicas recesivas.

De todos los loci descritos, como un solo locus (DFNB1), cuenta con la más alta frecuencia. Obviamente existe variabilidad dependiendo de la población. El gen involucrado en mayor proporción en este tipo de sordera ( 50% de los casos) es del **GJB2**, que codifica para la proteína **Conexina 26 (CX 26)**<sup>3</sup>. Seguido en frecuencia por el gen **GJB6**, que codifica para la proteína **Conexina 30 (CX 30)**. Como se puede observar en las tablas, los genes Gap Junction B y sus respectivas proteínas ( llamadas Conexinas), tienen gran importancia al hablar de sorderas genéticas. Más adelante las detallaremos.

**Tabla 2: Genes asociados con Sorderas No Sindrómicas Autosómicas Recesivas**

LOCUS	GEN	REFERENCIA
	<b>GJA1 (CX43)</b>	Liu y Col., 2001
DFNB1	<b>GJB2 (CX26)</b>	Kelsell y Col., 1997
DFNB1	<b>GJB6 (CX30)</b>	Del Castillo y Col., 2002
DFNB2	MTO7A	Liu y Col., 1997 Weil y Col., 1997
DFNB3	MYO15	Wang y Col., 1998
DFNB4	SLC26A4	Li y Col., 1998
DFNB7/DFNB11	TMC1	Kurima y Col., 2002
DFNB8/DFNB10	TMPRSS3	Scott y Col., 2001
DFNB9	OTOF	Yasunaga y Col., 1999
DFNB12	CDH23	Bork y Col., 2001
DFNB21	TECTA	Mustapha y Col., 1999
DFNB29	CLDN14	Willcox y Col., 2001

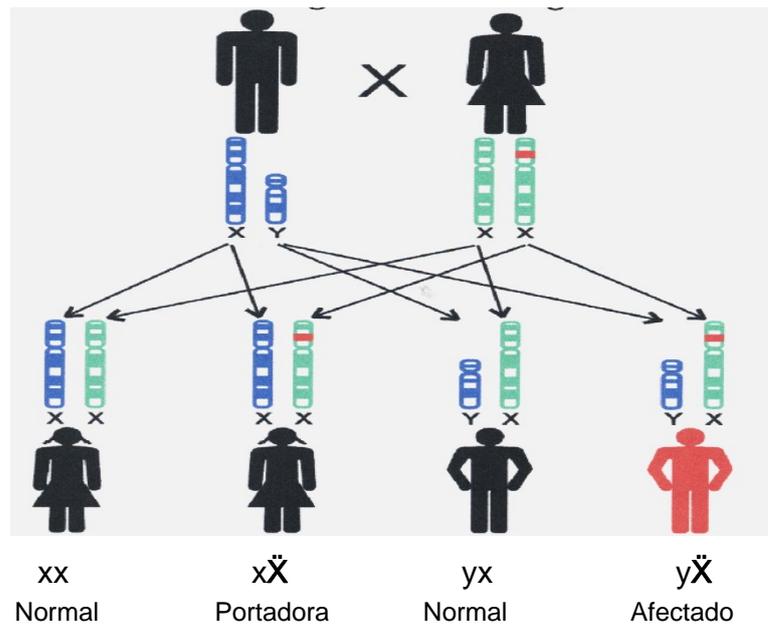
Tomado de: Van Camp G, Smith RJH. Hereditary hearing Loss Home page:

<http://www.dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>

### 3. Sordera no Sindrómica Recesiva Ligada a X

La herencia ligada a X cuenta solamente para una porción muy pequeña corresponde solo al 2% de las sorderas no sindrómicas y en ella, es común observar alguna preservación de la audición en todas las frecuencias. Afecta exclusivamente a los hombres, ya que por el hecho de poseer un solo cromosoma X, con una sola copia del gen. manifiestan la enfermedad; por el contrario, para que una mujer manifieste la enfermedad debe poseer dos copias mutadas del gen en ambos cromosomas X (hecho muy poco frecuente). En este tipo de herencia los únicos afectados son los varones y el gen es transmitido a través de mujeres portadoras; nunca se transmite de varón a varón.

Este tipo de sordera se denomina con la nomenclatura DFN.



**Fig 6. Herencia Recesiva Ligada a X**

En esta figura se muestra la distribución de estos genes, en donde,  $\overset{\cdot}{X}$  es un gen anormal y "x" o "y" son normales.

**Tabla 3: Gen asociado con Sordera no Sindrómica Ligada a X**

Locus	Gen	Referencias
DFN3	POU3F4	<a href="#">De Kok et al., 1995</a>

Tomado de: Van Camp G, Smith RJH. Hereditary hearing Loss Home page: <http://www.dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>

#### 4. Sordera No Sindrómica Mitocondrial

El genoma mitocondrial humano es heredado única y exclusivamente de la madre. Esto quiere decir que los hijos, sin importar el sexo, heredan la mitocondria de la madre; los varones, por el contrario, no pueden transmitir su mitocondria a los hijos. Se ha observado mutación mitocondrial causal de hipoacusia aislada solamente en dos genes.

**Tabla 4: loci para Sordera No Sindrónica Mitocondrial**

Gen	Mutación	Referencia
12S rRNA	1555A > G	<a href="#">Prezant et al., 1993</a>
tRNA-Ser(UCN)	7445A > G	<a href="#">Reid et al., 1994</a>
	7472insC	<a href="#">Tiranti et al, 1995</a> , <a href="#">Jaksch et al, 1998a</a> , <a href="#">Jaksch et al, 1998b</a> , <a href="#">Schuelke et al, 1998</a> ), <a href="#">Verhoeven et al, 1999</a>
	7510T->C	<a href="#">Hutchin et al, 1999</a>
	7511T->C	<a href="#">Friedman et al, 1999</a> , <a href="#">Sue et al, 1999</a>

Tomado de: Van Camp G, Smith RJH. Hereditary hearing Loss Home page:

<http://www.dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>

## V. ¿QUE SON LAS CONEXINAS?

Son una familia de proteínas involucradas en la formación de uniones célula-célula tipo Gap. Las llamadas uniones tipo Gap, son unas conexiones que existen entre las células de manera que a través de ellas, las células pueden interactuar por medio de la transmisión de moléculas utilizando canales en la superficie de la membrana celular<sup>4</sup>.

Las uniones tipo Gap están constituidas por seis subunidades proteicas denominadas conexinas, que atraviesan la membrana celular de una extremo a otro<sup>5</sup>. La unión de estas conexinas, forman una estructura de seis lados llamada conexón. El conexón individual de una célula se asocia con el correspondiente conexón de su célula vecina para formar un canal de unión tipo Gap. A su vez, múltiples canales se agregan en la membrana para formar placas de unión tipo Gap. Las propiedades de ese canal son definidas por las conexinas. Mejor dicho, es como tender un gran puente entre células, pero con muchas carreteras o vías por donde transitar.

El movimiento molecular a través de los canales ocurre por difusión pasiva. A través de las uniones tipo Gap pueden pasar iones inorgánicos como Sodio (Na), Potasio (K), y Calcio (Ca),<sup>4</sup>

La amplia distribución y conservación de las conexinas en las células de diversos organismos, indica su importancia fundamental para la función celular. Es Obvio, dos células tienen que conectarse entre sí para poder interactuar y ayudarse.

Las aberraciones en la expresión del conexón, se han visto implicadas en diversos tipos de cáncer, isquemia e hipertrofia cardiaca. Recientemente se han encontrado asociadas con trastornos genéticos, como la sordera.<sup>4</sup>

Ya dijimos que son varias Conexinas, aquí detallaremos las más relacionadas con sordera genética no sindrónica, como son la Conexina 26, Conexina 30, Conexina 31 y Conexina 43.

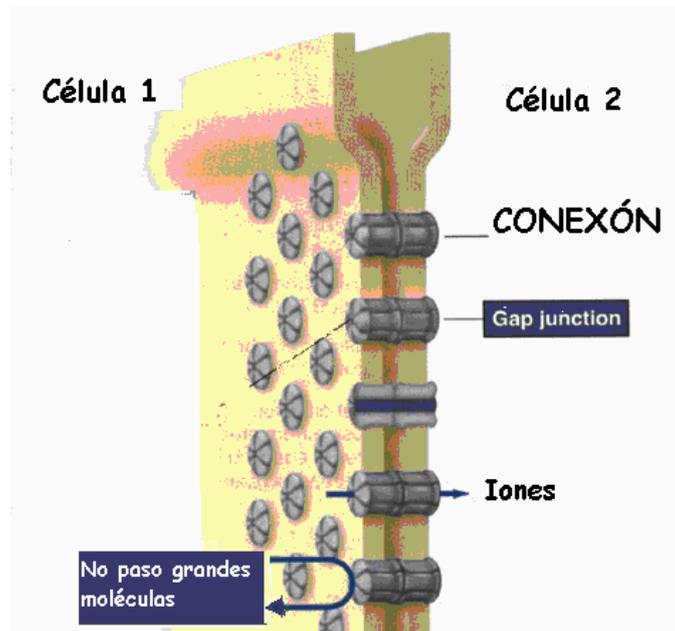


Fig 7. El Conexón.

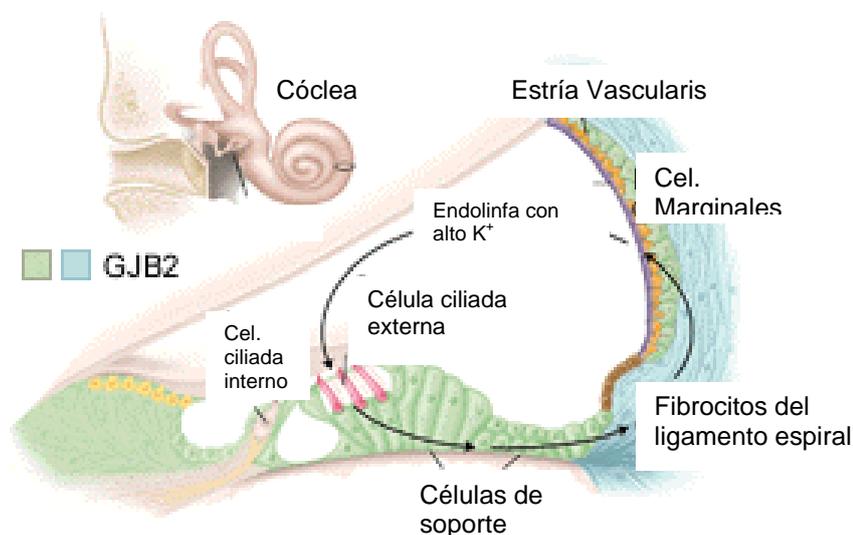
Tomado de: [www.colorado.edu/epob/epob373](http://www.colorado.edu/epob/epob373) orlynch.

### a. CONEXINA 26

La conexina 26 forma parte de la familia de proteínas llamadas Conexinas. Actúa en la vía de transporte y reciclaje de potasio en el oído interno.<sup>6</sup> El recorrido del Potasio es así: Sale de las células ciliadas, pasa a las células de soporte del órgano de Corti, sigue a la estría Vascularis y regresa a la endolinfa (fig N° 8).

El papel de las Conexinas es importante para que el potasio se mantenga en los niveles adecuados dentro y fuera de las células del oído. Si la red de uniones tipo Gap es interrumpida, se rompe una vía mayor para el reciclaje del potasio. La escala timpánica puede ser capaz de mantener los niveles de potasio disminuidos por medio de difusión, pero si el Potasio de las células ciliadas no es removido, se aumenta el nivel de potasio en el espacio extracelular y resultaría todo en una intoxicación del órgano de Corti, llevando a la pérdida de la audición.<sup>7</sup>

Como es de esperarse todas estas proteínas son codificadas por diversos genes. Esta proteína Cx26 está codificada por el gen denominado GJB2. Veamos detalles de este gen.



**Fig 8. El reciclaje del Potasio en Órgano de Corti.**  
 Tomado de: [www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/deafness.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/deafness.html)

### ¿QUE ES EL GEN GJB2?

Es el gen que codifica para la producción de la proteína Conexina 26. Si el gen tiene su secuencia normal (sin mutaciones), se produce la proteína Conexina 26 sin alteraciones en su cadena de aminoácidos y por lo tanto, una Conexina 26 funcional. Por el contrario, si el gen se encuentra mutado (con algún cambio en su secuencia), lleva a la producción de una Conexina 26 con alteraciones en su estructura, lo que ocasiona un deficiente reciclaje del potasio, la intoxicación del órgano de Corti en el oído interno y la consecuente pérdida de la audición.

El gen se encuentra localizado en el brazo largo del Cromosoma 13 (13q11-q12). Algunas mutaciones de este gen GJB2 han sido asociadas con Sordera no Sindrómica Autosómica Dominante (DFNA1) y unos pocos casos con Queratodermia Palmoplantar (endurecimiento de piel en manos en palmas de las manos y plantas de los pies). Sin embargo, se ha establecido a nivel mundial, que las mutaciones en este gen se relacionan principalmente con Sordera no Sindrómica Autosómica Recesiva (DFNB1); de hecho, se estima que un porcentaje del 50%-60% de las sorderas recesivas, son producidas por mutaciones en este gen.

Diferentes mutaciones recesivas en el gen GJB2 han sido identificadas en muchas poblaciones, pero la denominada 35delG es la más común en poblaciones caucásicas, seguida en frecuencia por la denominada 167delT.

Estas mutaciones en GJB2 son responsables de aproximadamente el 50% de las sorderas no sindrómicas autosómicas recesivas<sup>8,9,10,11,12</sup> (La nomenclatura se refiere a la pérdida de una base Guanina en la posición 35, o a la pérdida de una base Timina en la posición 167 del gen).

Los datos de Colombia están siendo estudiados por nuestro grupo en la actualidad, pero en una muestra de 120 personas sordas en la Ciudad de Bogotá, se encontró positiva la mutación 35delG en el gen GJB2 en una frecuencia del 75.8%, dentro de ellos, el 50.8% con sorderas genéticas autosómicas recesivas y el 25% siendo causal de sorderas esporádicas de etiología no definida.

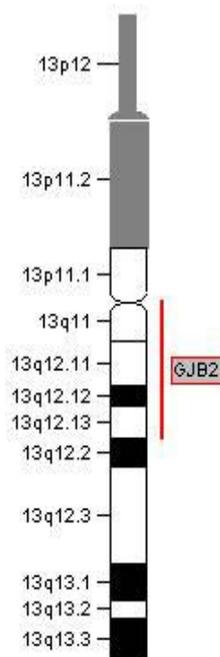


Fig 9. **GJB2 (Cx26) en el cromosoma 13.**

Tomado de: <http://gdb.weizmann.ac.il>

### **Variabilidad Clínica de las Mutaciones en GJB2**

Hasta el momento se ha visto que todos los individuos que tienen mutaciones en Cx26 en ambos alelos (es decir, en las dos copias del mismo gen, o sea en estado homocigoto), tienen una significativa sordera prelingual. La sordera asociada a 35delG es variable, en un rango desde leve, moderada hasta profunda. Otras mutaciones han sido generalmente asociadas con sordera más severa o profunda. La sordera francamente es no sindrómica, ya que no son aparentes otros síntomas incluyendo defectos vestibulares. La mayoría de casos son sorderas bilaterales con pérdida de la audición profunda o severa-profunda, y por lo menos dos tercios de los casos son sorderas no progresivas.<sup>21</sup>

La interacción de las mutaciones de este gen, es aún más interesante. Un individuo desarrolla sordera cuando es homocigoto para la delección 35delG, pero también cuando es heterocigoto compuesto ( dos copias diferentes alteradas, con la combinación 35delG y 167delT. Talvez esto sea debido a que ambas mutaciones alteran severamente el marco de lectura de la proteína y por ende su estructura y su funcionalidad.

Existen otras mutaciones descritas en otras poblaciones como la D66H y la M34T o la mutación G59A que en estado heterocigoto ( portador de una sola copia) se ha visto como un posible factor de riesgo para la presencia de sordera asociada a otras alteraciones dérmicas y pigmentarias. Todo esto apunta hacia la teoría de los “genes modificadores”, que explica porqué algunos síndromes presentan sordera en algunos miembros de una familia pero en otros no. Se cree que ciertas conexinas previenen la aparición de la sordera, para lo que una mutación en alguna de ellas, sería un factor predisponente o de riesgo.

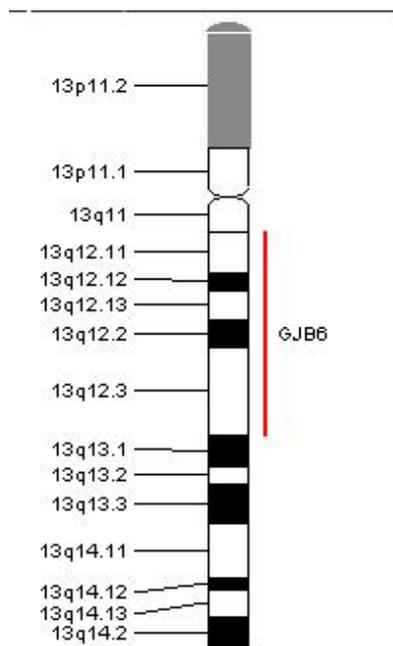
Todos estos aspectos están siendo estudiados intensamente a nivel mundial, y nuestro grupo en el Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana, ya tiene adelantos significativos en el tema.

### **b. CONEXINA 30 (GJB6)**

Es una Conexina que también se encuentra formando parte del tejido de la Cóclea, en el oído interno, aunque además puede verse en otros tejidos como la piel. Es producida por el gen GJB6, localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12), cuya ubicación es muy cercana a la del gen GJB2 (encargado de la producción de Conexina 26).

Aunque algunas mutaciones en este gen se han encontrado asociadas con Sorderas No-Sindrómicas Autosómicas Dominantes y con la producción de Displasia Ectodérmica Hipohidrótica (alteración de pestañas, cejas, y endurecimiento de piel con ausencia de sudoración), en estudios recientes se la encontró asociada también a otras mutaciones en Conexina 26, produciendo entonces sorderas no sindrómicas autosómicas recesivas, debido a la proximidad de los genes GJB2 ( CX26) y GJB6 (CX30) en el cromosoma 13<sup>13</sup>.

En la Población Española las mutaciones en este gen son la segunda causa de sordera no sindrómica autosómica recesiva.



**Fig 10. Localización gen GJB6 ( CX30) en el cromosoma 13.**

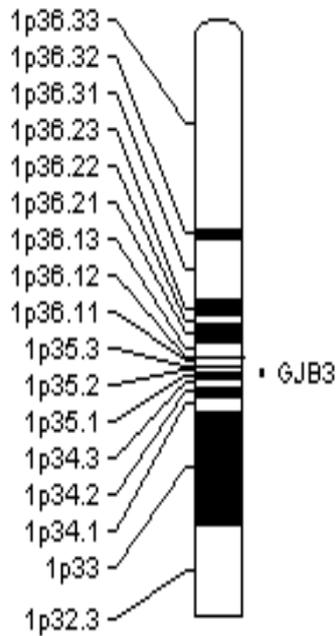
Tomado de: <http://gdb.weizmann.ac.il>

Nuestro grupo se encuentra adelantando estudios para determinar su frecuencia en la población Colombiana.

### **c. CONEXINA 31 (GJB3)**

Se ha encontrado asociada con la producción de Sorderas No-sindrómicas autosómicas, tanto Dominantes como Recesivas.

Es producida por el gen GJB3, y se encuentra localizada en el brazo corto del Cromosoma 1 (1p33-p35). Se ha detectado principalmente en población de origen Asiático.



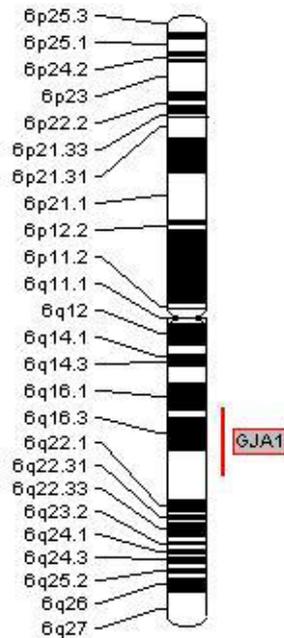
**Fig 11. Localización Gen GJB3 ( CX31) en el cromosoma 1**

Tomado de: <http://gdb.weizmann.ac.il>

#### **d. CONEXINA 43 (GJA1)**

Se ha encontrado asociada con producción de sordera no-sindrómica autosómica recesiva, principalmente en población de origen afro-americano.

Es producida por el gen GJA1, y es la Conexina más recientemente descubierta, el gen se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 6 (6q21-23.3).



**Fig 12. Localización gen GJA1 ( Cx43) en el cromosoma 6**

Tomado de: <http://gdb.weizmann.ac.il>

## **VI. ¿QUE SABEMOS DE SORDERAS PRODUCIDAS POR CONEXINAS EN COLOMBIA?**

En 1984, nuestro programa comenzó a estudiar las causas de Sordera y Ceguera en la población Colombiana. En 1992 realizó un estudio en la Población Colombiana encaminado a determinar la causa de sordera en su población; en el se determinó que el 30% de las sorderas son de causa desconocida y un tercio de estas podría ser de origen genético.

En los años de 1.996 a 1999, realizamos un profundo estudio genético en la población sorda de la Isla de Providencia. Este estudio comenzó ante el conocimiento de una alta frecuencia de sordera, asociada en algunas personas de raza negra con piel hipopigmentada, iris azul intenso y mechón blanco de pelo (posible síndrome de Waardenburg). También existía en al Isla otro grupo de individuos que únicamente presentaban sordera no sindrómica. La evidencia clínica sugería dos posibles tipos de sordera, pero era preciso confirmar esto con un estudio de DNA. La aproximación molecular realizada incluyó la caracterización de la mutación 35delG en el gen GJB2, que codifica para la proteína Conexina 26. Esta mutación fue la responsable de la sordera no

sindrómica en los 8 individuos diagnosticados clínicamente con hipoacusia no sindrómica autosómica recesiva y no se encontró en los casos con WS.

Estos datos eran los únicos conocidos en Colombia sobre Sordera No Sindrómica Autosómica Recesiva producida por mutaciones en los genes de conexinas (GJB2, GJB3, GJB6, GJA1), hasta hace muy poco, pero debe tenerse en cuenta que son datos de la población isleña y no de población del continente. Ante la necesidad de conocer la frecuencia de las mutaciones en las Conexinas (principalmente Conexina 26) en la población sorda del resto del país, ya que esta es una información estadística que hasta el momento se desconocía, iniciamos un tamizaje rápido de 120 personas sordas en la ciudad de Bogotá, encontrando la mutación 35delG en una frecuencia muy significativa: 75.8%, del total de casos analizados. Considerando que las mutaciones en Conexinas son una causa mundial importante de Sordera no-sindrómica, principalmente la Conexina 26, es preciso determinar la frecuencia de las mutaciones de estos genes en el resto de la población Colombiana, tanto en personas sordas como en individuos normales.

Desde ya estamos invitando a todas las familias que presentan varios casos de sordera, a que nos contacten si desean hacer parte de dicho estudio.

Mayor información comuníquese con las Doctoras Martalucía Tamayo F, Margarita Olarte del Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana al Conmutador 3208320, en las ext 2823, 2787, 2788 en Bogotá o a los correos electrónicos

[mtamayo@javeriana.edu.co](mailto:mtamayo@javeriana.edu.co)  
[nancy.gelvez@javeriana.edu.co](mailto:nancy.gelvez@javeriana.edu.co)  
[molarte@javeriana.edu.co](mailto:molarte@javeriana.edu.co)

## **OTROS NÚMEROS DE LA COLECCIÓN DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA**

- FOLLETO NO.1: **SÍNDROME DE DOWN** - la desventaja más frecuente.  
PREGEN, División Editorial
- FOLLETO NO.2: **ASPECTOS GENÉTICOS BÁSICOS Y DE DISMORFOLOGÍA.**  
Hospital Perseverancia – Secretaría  
Distrital De Salud
- FOLLETO NO.3: **LA IMPORTANCIA DEL TAMIZAJE NEONATAL:**  
Nuevas Perspectivas En Colombia.  
Hospital La Victoria – Secretaría  
Distrital De Salud
- FOLLETO NO.4: **ASESORAMIENTO GENÉTICO**  
Hospital La Victoria - Secretaría  
Distrital De Salud
- FOLLETO NO.5: **TAMIZAJE VISUAL PREVENTIVO -Y**  
Retinoschisis Juvenil Ligada A X  
Instituto Nacional Para Ciegos – INCI
- FOLLETO NO.6: **CATARATA CONGÉNITA – Análisis Epidemiológico, Genético y Etiológico.**  
Instituto Nacional Para Ciegos – INCI
- FOLLETO No. 7: **SORDERAS NO SINDRÓMICAS**  
Programa de Estudios Genéticos en Enfermedades Visuales y auditivas. Instituto de Genética Humana  
Universidad Javeriana.
- FOLLETO No. 8: **SÍNDROME DE WAARDENBURG**  
Programa de Estudios Genéticos en Enfermedades Visuales y auditivas. Instituto de Genética Humana  
Universidad Javeriana.
- FOLLETO No. 9: **ANÁLISIS ETIOLÓGICO, MEDICO-GENETICO, ESTADÍSTICO Y EPIDEMIOLOGICO DE LA LIMITACIÓN VISUAL EN COLOMBIA.**  
Instituto Nacional Para Ciegos – INCI
- FOLLETO No. 10: **TERATOGENICIDAD Y ASPECTOS BÁSICOS DE LOS AGENTES TERATOGENICOS**  
Instituto de Genética Humana,  
Universidad Javeriana.
- FOLLETO NO. 11: **ERRORES REFRACTIVOS Y SUS IMPLICACIONES GENETICAS**  
Bogota Laser Refractive Institute  
Red Colombiana de Medicina Genética – PREGEN
- FOLLETO NO. 12: **ADELANTOS EN LA GENÉTICA DEL SÍNDROME DE USHER**  
Instituto de Genética Humana y Fundación Oftalmológica Nacional

PORQUE LA PERFECCIÓN NO EXISTE...

NADIE ES PERFECTO

# Qantas perfects Business Class.



**"Nobody's  
perfect, Qantas.  
You made  
the booties  
too big."**

Afiche obsequiado por los señores Gilma y Alfonso Castellanos  
Representantes Línea Aérea QANTAS, en Bogotá, Colombia.

# CONTRA-CARATULA CONTRAPORTADA

UNA PUBLICACIÓN FINANCIADA POR:

## **COLCIENCIAS**

Gracias al proyecto aprobado con el código No. 6207-12-16739

Con la colaboración de:

**FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA NACIONAL**

Calle 50 N° 13-50 Piso 6°

Tel: 348 7333

Y

**INSTITUTO DE GENÉTICA HUMANA,**

Facultad de Medicina

Cra 7 # 40-62 Edif 32

Tel: (091) 320 8320 Extensión 2787 – 2823 - 2788

Universidad Javeriana

## BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> <http://oto.wvstl.edu/cochlea/cochlearfluids>

<sup>2</sup> Tamayo M, Bernal J. 1998. "Alteraciones visuales y auditivas de origen genético" pp 67. Centro editorial Javeriano.

<sup>3</sup> Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP. (1997). "Connexin 26 mutations in hereditary Non-Syndromic sensorineural deafness". *Nature* 387:80-83.

<sup>4</sup> Nalin M, Kumar and Norton B. Gilula (1996). "The Gap Junction communication channel". *Cell* 84:381-388

<sup>5</sup> Curtis H, Barnes N.S. 1993. *Biologia*. Ed. Médica Panamericana

<sup>6</sup> Jun AI, McGuirt WT, Hinojosa R, Green GE. (2000). "Temporal bone histopatology in connexin 26-related hearing loss". *Laryngoscope* 110:269-275

<sup>7</sup> <http://epi.meei.harvard.edu/poberoi/chapter5.pdf>.

<sup>8</sup> Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA. (1997). "Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene". *Hum. Mol. Genet* 6:2173-2177.

<sup>9</sup> Estivill X, Fortina P, Surrey S. (1998). "Connexin 26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness". *Lancet* 351:394-398

<sup>10</sup> Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Kimberling WJ. (1998). "Novel mutations in the Connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. *Am. J. Hum. Genet* 62:792-799.

<sup>11</sup> Scott DA, Kraft ML, Carmi R. (1998) "Identification of mutations in the connexin 26 gene that cause autosomal recessive nonsyndromic hearing loss". *Hum. Mutat* 11(5):387-394.

<sup>12</sup> Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G. (1999). "High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations". *Eur. J. Hum. Genet.* 5:83-88

<sup>13</sup> del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MAN (2002) "A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment". *Engl J Med* 24;346(4):243-9.