

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### Las sorderas hereditarias, un reto para la Biología Molecular

Ignacio del Castillo

Unidad de Genética Ramón y Cajal, Hospital Universitario Ramón y Cajal, y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid

#### Biografía

Licenciado (1985) y Doctor (1991) en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid. Inició su carrera científica en el campo de la Genética Molecular Bacteriana en la Unidad de Genética Molecular del Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Sus contribuciones a este campo incluyen trabajos sobre la DNA girasa, el regulador transcripcional MprA y la hemolisina críptica SheA de *Escherichia coli*. Estancia postdoctoral de dos años en la Unité de Génétique Moléculaire Humaine del Institut Pasteur de París, donde se inició en la Genética Humana realizando diversos estudios sobre uno de los genes responsables del síndrome de Kallmann. A su regreso al Hospital Ramón y Cajal se especializó en la Genética Molecular de las sorderas hereditarias, trabajando en la localización, identificación y estudio funcional de nuevos genes y mutaciones, el estudio de las correlaciones genotipo-fenotipo, la generación de modelos murinos y el desarrollo de tests de diagnóstico molecular.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

#### Resumen

**Los trastornos de la audición son muy frecuentes y muy heterogéneos en sus causas y en sus manifestaciones clínicas, lo que dificultó su estudio durante largo tiempo. Sin embargo, en los últimos quince años la Genética y la Biología Molecular han respondido con éxito al reto planteado. Hoy en día, conocemos numerosos genes y proteínas implicados en estos trastornos, y empezamos a entender el funcionamiento del oído a escala molecular. Estos conocimientos sientan las bases para el desarrollo de nuevos métodos terapéuticos.**

#### Summary

**Hearing disorders are very frequent and very heterogeneous as regards their causes and clinical manifestations, what hampered their study for a long time. However, during the last fifteen years, Genetics and Molecular Biology have successfully responded to this challenge. Now we know many genes and proteins that are involved in these disorders, and we start understanding the mechanisms of hearing at the molecular level. This knowledge establishes the bases for the development of new therapeutic methods.**

El oído humano es un órgano extraordinariamente complejo y

exquisitamente regulado para el correcto desempeño de su función. Específicamente, la cóclea, el componente del oído interno responsable de la audición, presenta una gran especialización histológica, ya que está compuesta por muchos tipos de células, con forma y función muy diversas. Entre ellas se encuentran las células sensibles al estímulo sonoro, denominadas células sensoriales o células ciliadas, porque en su extremo apical tienen estereocilios, que son unas microvellosidades especializadas, conectadas entre sí por finos filamentos. La onda sonora que viaja por el medio líquido de la cóclea provoca el desplazamiento conjunto de los estereocilios, lo cual es la señal para la apertura de canales de potasio en la membrana. Esto produce la despolarización de las células ciliadas, que desencadena la liberación de neurotransmisores en su parte basal. Estos neurotransmisores estimulan las neuronas adyacentes, originando el impulso nervioso que viajará por el nervio auditivo hasta llegar a la corteza cerebral. Dada esta complejidad estructural y funcional, no es sorprendente que haya muchas diferentes "averías" del mecanismo que impiden una correcta audición. De hecho, los déficits auditivos (hipoacusias o sorderas) se consideran el trastorno sensorial más frecuente, con centenares de subclases distintas. En Europa se estima que más de 40 millones de personas sufren problemas auditivos.

Aproximadamente dos de cada mil niños resultan afectados por una hipoacusia grave o profunda en el periodo prelocutivo (desde el nacimiento hasta la adquisición del lenguaje hablado). Existen también hipoacusias de manifestación más tardía, en la infancia o en cualquier momento de la edad adulta, y la hipoacusia asociada al envejecimiento, denominada presbiacusia.

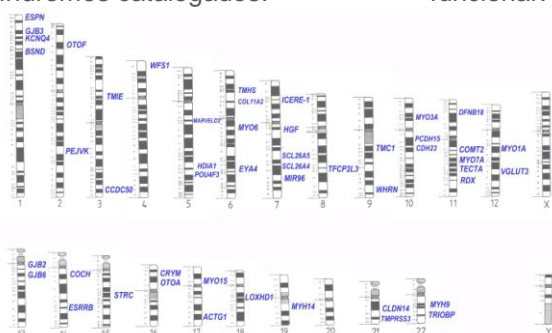
Las causas de las hipoacusias pueden ser ambientales (exposición crónica a ruidos, infecciones, efectos secundarios de algunos medicamentos) o genéticas. A veces son combinación de ambos tipos, ya que algunas alteraciones genéticas nos hacen más sensibles al daño causado por los agentes ambientales. En los países desarrollados, más del 60% de los casos de hipoacusia se atribuyen a causas genéticas. Las hipoacusias genéticas son numerosas y muy heterogéneas, pero cada una de sus subclases es relativamente infrecuente (enfermedades raras). Desde el punto de vista genético, parte de las hipoacusias son trastornos monogénicos, es decir, causados por mutaciones de un solo gen. Se observan todos los patrones de herencia, pero predomina el autosómico recesivo (aproximadamente el 80% de los casos). Otra parte de las hipoacusias son trastornos multifactoriales, porque las manifestaciones clínicas solamente aparecen cuando coinciden en el paciente varias mutaciones en diferentes genes y la acción de algún factor ambiental. Las hipoacusias genéticas se clasifican también en sindrómicas y no sindrómicas, según haya o no signos clínicos en otros órganos. Las hipoacusias sindrómicas dan cuenta del 30% de los casos, con más de 300 síndromes catalogados.

Por ejemplo, el síndrome de Waardenburg, con hipoacusia y trastornos de la pigmentación, o el síndrome de Usher, con hipoacusia y retinosis pigmentaria. Entre las hipoacusias no sindrómicas, las mejor estudiadas son las neurosensoriales, que afectan al oído interno o las vías nerviosas auditivas. Actualmente conocemos 51 genes cuyas alteraciones producen hipoacusias neurosensoriales no sindrómicas (Figura 1), pero se piensa que su número podría superar el centenar. El estudio genético de las hipoacusias se vio tradicionalmente dificultado por la gran heterogeneidad de estos trastornos, la tendencia de los afectados a buscar cónyuge dentro del grupo (endogamia), la dificultad de determinar en cada paciente si la causa es genética o ambiental, y la frecuente ausencia de antecedentes familiares. Gracias a una cuidadosa selección de los casos a investigar y al trabajo paralelo en ratones, en los últimos años se han producido avances espectaculares en la identificación de los genes responsables. La investigación de las proteínas y ácidos ribonucleicos que codifican estos genes nos ha permitido descubrir nuevos componentes de la maquinaria de la audición y empezar a comprenderla a escala molecular. Sirva de ejemplo la ultraestructura de los estereocilios de las células ciliadas. Su esqueleto de actina se conecta mediante un complejo entramado de proteínas del citoesqueleto a proteínas ancladas en la membrana plasmática. Éstas a su vez interaccionan entre sí para formar los filamentos que unen los estereocilios. Decenas de proteínas diferentes participan en estas estructuras, y el fallo de una sola de ellas hace que el mecanismo deje de funcionar.

La identificación de los genes implicados posibilita el diagnóstico molecular y el desarrollo de nuevas terapias. La detección precoz de la hipoacusia es esencial para el éxito de los tratamientos paliativos (audífonos, implante coclear) y de la educación especial (lenguaje de signos, logopedia). El diagnóstico molecular complementa eficazmente al diagnóstico clínico, ya que resulta confirmativo e incluso predictivo, y permite proporcionar consejo genético. Por su parte, el conocimiento de las distintas causas moleculares de la hipoacusia es la base para desarrollar nuevas terapias (farmacológica, celular, génica) a la medida de cada clase etiológicamente diferente de hipoacusia.

## Referencias

1. Promenade 'round the cochlea: [http://www.neuroreille.com/promenade/english/start\\_gb.htm](http://www.neuroreille.com/promenade/english/start_gb.htm)
2. Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage: <http://webhost.ua.ac.be/hhh/>
3. del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Moreno F. Bases genéticas de las hipoacusias. En "Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (2ª Edición)", Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J (eds.); Tomo 2 (Otología), Capítulo 117, páginas 1719-1741. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2007.
4. Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ. Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes (2nd edition). Oxford: Oxford University Press; 2004.
5. Dror AA, Avraham KB. Hearing Loss: Mechanisms Revealed by Genetics and Cell Biology. Annu. Rev. Genet. 2009. 43: 411-437.
6. Petit C, Richardson GP. Linking genes underlying deafness to hair-bundle development and function. Nat. Neurosci. 2009; 12: 703-710.
7. Robina NH, Pruckaa SK, Woolley AL, Smith RJH. The use of genetic testing in the evaluation of hearing impairment in a child. Curr. Opin. Pediatr. 2005; 17: 709-712.
8. Hildebrand MS, Newton SS, Gubbels SP, Sheffield AM, Kochhar A, de Silva MG, Dahl HHM, Rose SD, Behlke MA, Smith RJH. Advances in Molecular and Cellular Therapies for Hearing Loss. Mol. Ther. 2008; 16: 224-236.
9. Salt AN, Plontke SK. Principles of Local Drug Delivery to the Inner Ear. Audiol. Neurotol. 2009; 14: 350-360.



**Figura- Localización de los 51 genes cuyas mutaciones sabemos que producen hipoacusia neurosensorial no sindrómica.**