

Algunos aspectos genéticos de la sordera no sindrómica

LIC. EN NEUROLINGÜÍSTICA ALEJANDRA COVARRUBIAS,* DR. IGNACIO CAMACHO-ARROYO**

RESUMEN

La sordera es la enfermedad más común que afecta la capacidad humana de comunicarse; más del 50% de los casos de sordera temprana son causados por factores genéticos. Hasta el momento se han descrito 40 loci para la sordera no-sindrómica (sordera sin otros trastornos o síndromes asociados) y se estima que el número de genes involucrados en esta enfermedad asciende a más de 500. Las mutaciones en genes nucleares como los de la conexina 26, la miosina VIIA, el factor homólogo de coagulación C, la colágena y los canales de K⁺, así como en los genes mitocondriales que codifican para los RNAs de transferencia para serina y leucina, están asociados a la sordera no-sindrómica en pacientes con diversos grados de pérdida auditiva y en animales de experimentación. La identificación de estos genes brinda la posibilidad de la detección de mutaciones en los genes involucrados en la sordera, lo cual es de suma importancia para el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Palabras clave: Sordera no-sindrómica, conexinas, miosinas, factor homólogo de coagulación C, cóclea.

ABSTRACT

Deafness is the most common disease that hinders human communication. More than 50% of early deafness cases are caused by genetic factors. Forty loci for non-syndromic deafness (deafness without other disorders or associated syndromes) have been identified and it is estimated that more than 500 genes are involved in this disease. It has been reported that mutations in nuclear genes such as connexin 26, myosin VIIA, coagulation factor C homologous, collagen, and K⁺ channels, and in the mitochondrial genes that codify for serine and leucine tRNAs are associated to non-syndromic deafness observed in patients with different degrees of hearing impairment and laboratory animals. The identification of these genes gives the possibility of detecting mutations in genes involved in deafness. This is fundamental in the early diagnosis of deafness.

Key words: Non-syndromic deafness, connexin, myosin, coagulation factor C homologous, cochlea.

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad hasta nuestros días la sordera ha sido un problema que afecta sin distinción a diversos sectores de las sociedades humanas. Se sabe que uno de cada 2000 niños es sordo debido a causas genéticas. En la sordera neurosensorial no-sindrómica, en la cual la pérdida auditiva no está asociada a otro trastorno o síndrome,^{1,2} el 60% de los casos es producido por alteraciones genéticas.¹

*Colegio Superior de Neurolingüística y Psicopedagogía.
*Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM.

Correspondencia: Dr. Ignacio Camacho-Arroyo. Facultad de Química, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, México, DF. Tel. (525) 622-3098, Fax. (525) 616-2010, e-mail: neurobiol@correo.unam.mx

Recibido: mayo, 2001. *Aceptado:* septiembre, 2001.

Se han hecho grandes avances en genética molecular que permiten reconocer la participación de distintos genes nucleares y mitocondriales en la génesis de la sordera. Entre los genes nucleares están los de la conexina 26 (Cx26), la miosina VIIA y la colágena. En el caso de los genes mitocondriales la sordera no sindrómica se ha asociado a mutaciones en los genes que codifican para los RNAs de transferencia de serina y leucina.

A diferencia de los genes nucleares que se pueden heredar con los patrones clásicos de dominancia y recesividad de acuerdo con la información genética de los padres, los genes mitocondriales son heredados directamente del linaje materno a los hijos de ambos sexos.

Los avances en el conocimiento de la etiología de la sordera no-sindrómica abren la posibilidad de hacer un diagnóstico prenatal para detectar este padecimiento, lo que constituiría una parte fundamental en la prevención primaria de esta deficiencia. Esto permitiría en un futuro

el tratamiento de la sordera con terapia génica. En este trabajo se revisan las causas involucradas en la sordera no-sindrómica desde un punto de vista genético.

MUTACIONES EN GENES NUCLEARES Y SORDERA

Numerosas proteínas actúan en la función de las células sensoriales o ciliadas del órgano de Corti, a través de las cuales oímos; así como en la función del aparato vestibular del oído interno, el órgano que percibe la sen-

sación de la aceleración y el estado del equilibrio.³ Las mutaciones en los genes que codifican para las proteínas que participan en el proceso auditivo pueden ocasionar sordera.¹

Los genes involucrados en la sordera no-sindrómica se han identificado en diferentes regiones de distintos cromosomas denominadas, de acuerdo con el tipo de sordera, como sordera autosómica dominante (DFNA) (Cuadro 1), sordera autosómica recesiva (DFNB) (Cuadro 2) y sordera ligada al cromosoma X (DFN) (Cuadro 3).

Cuadro 1. LOCI DE SORDERAS NO SINDRÓMICAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES. *Tomado de Lalwin et al., 1999 y de Smith et al., 2001.

<i>Locus</i>	<i>Localización</i>	<i>Símbolo del gen</i>	<i>Inicio (edad)</i>	<i>Severidad</i>	<i>Desarrollo</i>
DFNA1	5q31	DIAPH 1	5 a 30	Profunda	Progresiva
DFNA2	1p34	GJB3, KCNQ4	10 a 30	Moderada a severa	Progresiva
DFNA3	13q12	GJB2, GJB6	Prelingual	Severa a profunda	Estable
DFNA4	19q13	—	10 a 20	Severa a profunda	Progresiva
DFNA5	7p15	DFNA5	5 a 15	Severa a profunda	Progresiva
DFNA6	4p 16.3	—	5 a 15	Variable	Progresiva
DFNA7	1q21-23	—	5 a 20	No especificado	Progresiva
DFNA8	11q22-24	TECTA	Prelingual	Moderada a moderada severa	Estable
DFNA9	14Q12-13	COCH	16 a 28	Profunda	Progresiva
DFNA10	6q22.3-23.2	EYA4	10 a 50	Severa a profunda	Progresiva
DFNA11	11q12.3-21	MYO7A	Primera década	Moderada	Progresiva
DFNA12	11q22-24	TECTA	Prelingual	Moderada	Estable
DFNA13	6p21	COL11A2	10 a 40	Moderada a severa	Progresiva
DFNA15	5q31	POU4T3	18 a 30	Moderada a severa	Progresiva
DFNA17	22q12-13	MYH9	10 a 12	Moderada a severa Severa	Progresiva

Cuadro 2. LOCI DE SORDERA NO SINDRÓMICA AUTOSÓMICA RECESIVA. *Tomado de Lalwin et al., 1999 y Smith et al., 2001.

<i>Locus</i>	<i>Localización</i>	<i>Símbolo del gen</i>	<i>Inicio (edad)</i>	<i>Severidad</i>	<i>Desarrollo</i>
DFNB1	13q12	GJB2	Prelingual	Profunda	Estable
DFNB2	11q13.5	MYO7A	Pre- y Postlingual	Profunda	No especificado
DFNB3	17p-17q12	MYO15	Prelingual	Profunda	Estable
DFNB4	7q31	PDS	Prelingual	Severa	Estable
DFNB5	14q12	—	Prelingual	Severa a profunda	Estable
DFNB6	3p14-21	—	Prelingual	Severa a profunda	Estable
DFNB7	9q13-21	—	Prelingual	Profunda	Estable
DFNB8	21q22	TMPRSS3	Prelingual	Severa a profunda	Progresiva
DFNB9	2p22-23	OTOF	Prelingual	Profunda	Estable
DFNB10	21q22.3	TMPRSS3	Prelingual	Severa	Estable
DFNB11	9q13-21	—	Prelingual	Profunda	Estable
DFNB12	10q21-22	CDH23	Prelingual	Profunda	Estable
DFNB15	13q21.3-25.2	—	Prelingual	Profunda	Estable
DFNB16	15q15-21	—	Prelingual	No especificado	No especificado
DFNB17	7q31	—	Prelingual	Profunda	Estable
DFNB18	11p14-15.1	—	Prelingual	Profunda	No especificado
DFNB21	11q	TECTA	Prelingual	Profunda	Estable
DFNB29	21q22	CLDN14	Prelingual	Profunda	Estable

Cuadro 3. LOCI DE SORDERA NO SINDRÓMICA LIGADA AL CROMOSOMA X. *Tomado de Lalwin et al., 1999 y Smith et al., 2001.

Locus	Localización	Sexo	Símbolo del gen	Inicio	Severidad	Desarrollo
DFN1	Xq21.3-22	Masculino	—	1.5 a 5	Profunda	Progresiva
DFN2	Xq22	Masculino	—	Prelingual	Profunda	Estable
DFN3	Xq21.1	Masculino	POU3F4	Prelingual	Severa	Estable
DFN4	Xq21.2	Masculino	—	Prelingual	Profunda	Estable
DFN6	Xq22	Masculino	—	5 a 7	Severa a profunda	Progresiva

Para identificar a los genes candidatos involucrados en los trastornos auditivos y comprender mejor los mecanismos moleculares que participan en la audición se construyó una biblioteca de cDNAs de cóclea de humano que permitió identificar más de 4000 marcadores de secuencias expresadas (EST).⁴ Las secuencias del 33% de EST cocleares se asociaron con 517 genes entre los que se encuentran los involucrados en la sordera síndrómica y los causantes de la sordera no-sindrómica.⁴ Se ha creado asimismo un sitio en Internet (<http://www.bwh.partners.org/pathology>) sobre EST cocleares con el fin de proporcionar acceso a las investigaciones sobre este tema.

Entre los genes involucrados en la sordera no-sindrómica están: GJB2, COCH, MYOVI, MYOVIIA, MYO15 y COL11A2. Una de las etapas fundamentales para localizar los loci involucrados en la sordera ha sido hallar una o más familias con mutaciones en estos genes.^{5,6} El gen más estudiado y asociado a la sordera no-sindrómica es el GJB2, que codifica para Cx26.⁷⁻¹⁰

CONEXINAS

La Cx26 es una proteína estructural que forma las uniones comunicantes que se expresan abundantemente en el órgano de Corti. Estas uniones sirven como vía para el transporte de pequeñas moléculas (iones, azúcares, nucleótidos) de una célula a otra y en el sistema nervioso forman las sinapsis eléctricas.¹¹ Esta proteína se encuentra en varios tejidos incluyendo las células de soporte epitelial que rodean a las células ciliadas de la cóclea y los fibrocitos del canal coclear en el oído interno.^{12,13}

Las mutaciones en el gen GJB2 causan la sordera no-sindrómica autosómica dominante (DFNA3) y la recesiva (DFNB1).^{7,14,15} El gen GJB2, situado en el

cromosoma humano 13q12^{15,16} se encuentra en más del 50% de la población de niños sordos. Varios estudios informan que una de cada tres personas hipoacúsicas pueden portar una mutación en este gen.^{7,9,16}

Hay una gran frecuencia de mutantes relacionadas con la delección de seis repeticiones de guanina en los nucleótidos 30-35 (35delG) del gen GJB2.⁶ Puede haber otras mutaciones con variaciones étnicas.

Se ha informado también que en una familia con sordera congénita autosómica dominante en la cual dos hijos presentan sordera profunda, se encontró una sustitución de una metionina por una treonina (ATG-ACG), lo cual cambia el codón 34 (M34T) de GJB2, lo que sugiere que este gen también es responsable de la sordera no-sindrómica dominante.^{14,17} Sin embargo, en otro estudio se demostró que una persona con una mutación de M34T en un solo alelo junto con otras dos personas que eran heterocigotas en esta mutación, presentaban una audición normal, con lo cual se concluyó que las variantes en M34T no causan sordera no-sindrómica autosómica dominante, y esto destaca la necesidad de tener mayor precaución en la interpretación de los resultados de las mutaciones de una sola familia.¹⁵

Aunque más del 50% de la sordera no-sindrómica recesiva se atribuye a mutaciones en la Cx26, en algunos estudios se ha observado una relación entre mutaciones en este gen con la sordera no-sindrómica dominante. Tal es el caso de la mutación W44C que se ha encontrado en tres familias con sordera no-sindrómica dominante de inicio temprano.¹⁸

Existen otras conexinas que se expresan en la cóclea como la Cx30, codificada por el gen GJB6, y la Cx31 codificada por el gen GJB3. El análisis mutacional en 198 pacientes sordos, de 38 familias

ligadas al sitio 13q12 en donde se localiza GJB6, reveló un cambio de una treonina por una metionina en la posición 5 (T5M) en una familia italiana afectada por sordera media profunda. Esto apoya la hipótesis de que la mutación T5M causa pérdida auditiva por inhibición del funcionamiento de Cx30.¹⁹

Las mutaciones en el gen GJB3 pueden causar sordera dominante no sindrómica (DFNA2).²⁰ Para determinar si las mutaciones en este locus podrían causar también sordera recesiva no sindrómica se seleccionaron 25 familias chinas con sordera recesiva y se identificaron, en dos familias, individuos heterocigotos para mutaciones en GJB3. Los individuos afectados presentaron sordera temprana. El análisis de secuencias en ambas familias mostró una delección de tres pares bases (423-425 del ATT) en un alelo, que ocasiona pérdida de una isoleucina residual en el codón 141 y una sustitución 423A G en el otro alelo; esto crea una sustitución lleVal en el codón 141. Ninguna de estas dos mutaciones fue detectada en el DNA de 100 sujetos con audición normal. El residuo alterado de isoleucina cae dentro de la tercera región transmembranal α -helice (M3), que es indispensable para la formación de la pared de los poros de las uniones comunicantes. Tanto la delección del residuo de isoleucina 141 como la sustitución de la valina en las dos familias pueden alterar la estructura de M3 e impedir la función de las uniones comunicantes.²⁰

COCH

A fin de 1998 se encontró un nuevo gen involucrado en la sordera, llamado factor homólogo de coagulación C o COCH, ligado a DFNA9 ubicado en el cromosoma 14q11.²⁻¹³ Posteriormente se corroboró que las mutaciones en COCH eran responsables de la sordera no sindrómica autosómica dominante, ligada a DFNA5 en el cromosoma 7p15.²²

Los análisis histopatológicos del hueso temporal de individuos sordos con mutaciones en DFNA9 mostraron depósitos de ácido fólico cuya localización correspondió a la expresión de COCH en el oído interno. Estos depósitos pueden dañar las fibras nerviosas que inervan las células sensoriales destruyendo, eventualmente, la integridad estructural de la cóclea y los

órganos vestibulares.²³

Se ha sugerido que las mutaciones en el gen COCH inhiben gradualmente la función cócleo-vestibular. La pérdida auditiva en frecuencias bajas (0.25-2 kHz) en pacientes con mutaciones en COCH se inicia a los 40 años, con un decremento anual de aproximadamente 3 dB, que finalmente termina en una sordera profunda. En dos casos excepcionales la baja anual alcanzaba los 24 dB.²¹⁻²³ En las frecuencias altas (4-8 kHz), el promedio era de 50 dB a la edad de 35 años y de 120 dB a la edad de 75; es decir, un incremento anual de 1.8 dB.²¹⁻²³

MIOSINAS

Las mutaciones en ratones sordos y el análisis de familias con sordera hereditaria permitieron identificar otros tres genes involucrados en la sordera no-sindrómica: MYO7A, MYO6 y MYO15.

Se ha demostrado que el gen que codifica para una miosina no-convencional, la miosina VIIA (MYO7A), tiene relación con una mutación descrita en ratones que da origen a la sordera recesiva shaker-1.²⁴ Los ratones shaker-1 presentan defectos neuroepiteliales que se manifiestan con pérdida auditiva y alteraciones vestibulares.^{24,25}

Los individuos con sordera del tipo DFNA11 presentan una delección en el exón 22 del gen MYO7A que modifica tres aminoácidos de la miosina VIIA.²⁵ Estos estudios muestran que las mutaciones en MYO7A pueden producir sordera no sindrómica tanto dominante como recesiva. Todos los individuos afectados de la familia DFNA11 presentaron sordera postlingual neurosensorial.^{26,27}

La miosina VI (MYO6), que también es no-convencional, es esencial para el funcionamiento del órgano de Corti. La MYO6 se encuentra concentrada en las células ciliadas del epitelio sensorial. Se observa una reducción y, en algunos casos, ausencia de la expresión de la MYO6 en la cóclea de los sujetos sordos.²⁸ En estos pacientes se observaron estructuras inusuales en el epitelio sensorial del órgano de Corti que, muy probablemente, modifican los estereocilios.

Por otro lado, en el cromosoma 17p11.2 se ha encontrado un locus asociado a la sordera recesiva no-

sindrómica (DFNB3), en donde se localiza un gen que codifica para otra miosina no-convencional, la MYO15.²⁸ El análisis de la secuencia de este gen en individuos con sordera recesiva congénita reveló dos mutaciones relacionadas con esta enfermedad.²⁹

COLÁGENA

Las mutaciones en uno de los genes que codifican para colágena, (COL11A2) ubicado en el locus de DFNA13 del cromosoma 6 causan sordera.³⁰ El estudio de dos familias, una americana y otra alemana, con sordera autosómica dominante no-sindrómica demostró que las mutaciones en COL11A2 afectan la triple hélice de la colágena.³⁰ En las dos familias se observó que la sordera no era progresiva y que era predominantemente a frecuencias medias. Los resultados de este estudio revelan malformación única ultraestructural de la arquitectura del oído interno asociada con sordera no-sindrómica, y sugieren que las anomalías de la membrana tectoria podrían ser la etiología probable de la sordera neurosensorial, que afecta principalmente a las frecuencias medias.³⁰

TRANSPORTADORES Y CANALES IÓNICOS

Algunos genes involucrados en la sordera tienen relación con la fisiología de la membrana de las células de la cóclea que regulan la composición de los fluidos que bañan el oído interno. La endolinfa es un fluido extracelular con una composición atípica que se asemeja al medio intracelular, alto en K⁺ y bajo en Na⁺.

Estudios recientes han subrayado la importancia de los canales de K⁺ en la secreción de la endolinfa y la transducción mecánica.³¹ Hay evidencia funcional y química de la presencia de la isoforma secretora del co-transportador Na-K-2Cl en el oído interno de ratas y conejos.³¹ Se ha demostrado que la ausencia de este transportador provoca daños en la estructura del oído interno relacionado con el decremento de la secreción endolínfica que provoca sordera.^{32,33}

Por otro lado, una mutación en el canal de K⁺, KCNQ4, que se expresa en las células sensoriales de la cóclea, es causa de sordera no-sindrómica dominante.³²

MUTACIONES EN GENES MITOCONDRIALES Y SORDERA

La herencia mitocondrial contribuye en un porcentaje menor al 1% a todos los impedimentos auditivos (Cuadro 4). Debido a que solamente el óvulo contribuye con la dotación de organelos del futuro embrión, la herencia del DNAm se debe a transmisión materna. Aunque tanto mujeres como hombres pueden ser afectados por alteraciones en el DNAm, la transmisión ocurre solamente por vía de la mujer afectada.^{2,34,35}

Cuadro 4. SORDERA NO-SINDRÓMICA MITOCONDRIAL.
*Tomado de Smith et al., 2001.

<i>Símbolo del gen</i>	<i>Mutación</i>	<i>Severidad</i>	<i>Penetrancia</i>
12S rRNA	1555A>G	Variable	Altamente
tRNA ^{Ser} (UCN)	7445A>C	Variable	Altamente variable
	7472insC	Variable	Altamente variable
	7510T-C	Variable	Altamente variable
	7511T-C	Variable	Altamente variable

Una de las primeras familias identificadas con sordera no-sindrómica con un patrón de herencia materno fue una árabe-israelí, en 1992. En 1994, un grupo de investigadores estudió una familia escocesa con herencia materna de sordera y encontró mutaciones en los genes mitocondriales que codifican al RNA de transferencia de leucina y al gen de la citocromo oxidasa I.^{2,36}

En un estudio reciente de pacientes con sordera no-sindrómica que se inició en la etapa prelingual se encontraron mutaciones en los genes de los RNAs de transferencia de serina y leucina en el 30% de los casos de una muestra de 202 pacientes.³⁴

PERSPECTIVAS

Todos los hallazgos en genética molecular enfocados a conocer las causas biológicas de la sordera no-sindrómica han permitido conocer algunos de los genes involucrados en este padecimiento, lo que permite su detección temprana por medio del diagnóstico molecular dirigido específicamente a los genes identificados hasta el momento. Esto permitirá abordar el padecimiento a edades más tempranas y con mayor probabilidad de éxito en la rehabilitación del

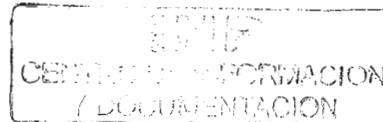
paciente hipoacúsico, así como la posibilidad de proporcionar información a los familiares sobre las diferentes alternativas en el tratamiento de la enfermedad.

En México se estima que el número de pacientes con sordera no sindrómica puede ser de 100,000; sin embargo, aún no hay estudios sobre las bases genéticas de la sordera, lo cual sería fundamental en la prevención y atención de la enfermedad; se podrían determinar las alteraciones genéticas más comunes que originan la sordera en la población mexicana y concentrar estudios futuros para investigar dichas alteraciones con el fin de conocer mejor las causas de este trastorno en nuestro país y se detectarían en etapas tempranas, lo que permitiría brindar al paciente una atención más eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Avraham KB. Hear come more genes!. *Nat Med* 1998;4:1238-9.
- Lalwin AK, Castelein CM. Cracking the auditory genetic code: Nonsyndromic hereditary hearing impairment. *Am J Otol* 1999;20:115-32.
- Steel KP. Progress in progressive hearing loss. *Science* 1998;279:1870-1.
- Skvorak AB, Weng Z, Yee AJ, Robertson NG, Morton CC. Human cochlear expressed sequence tags provide insight into cochlear gene expression and identify candidate genes for deafness. *Hum Mol Genet* 1999;8:439-52.
- Vahava O, Morell R, Lynch ED, *et al.* Mutation in transcription factor POU4F3 associated with inherited progressive hearing loss in humans. *Science* 1998;279:1950-4.
- Wilcox SA, Osborn AH, Allen-Powell DR, *et al.* Connexin 26 deafness in several interconnected families. *J Med Genet* 1999;36:383-5.
- Morell RJ, Kim HJ, Goforth L, *et al.* Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med* 1998;339:1500-5.
- Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, *et al.* Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997;387:80-3.
- Denoyelle F, Marlin S, Wiel D, *et al.* Clinical features of prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: Implications for genetic counselling. *Lancet* 1999;353:1298-302.
- Steel KP, Bussoli TJ. Deafness genes. *Trends Genet* 1999;15:207-11.
- Bruzzzone R, White TW, Paul DT. Connections with connexins; the molecular basis of direct intercellular signalling. *Eur J Biochem* 1996;238:1-27.
- Goodenough DA. Connexins, connexons and intercellular communication. *Annu Rev Biochem* 1996; 65:475-502.
- Simon AM, Goodenough DA. Diverse functions of vertebrate gap junctions. *Trends Cell Biol* 1998;8:477-82.
- White TW, Deans MR, Kelsell DP, Paul DL. Connexin mutations in deafness. *Nature* 1998;394:630.
- Scott DA, Kraft ML, Stone EM, Sheffield VC, Smith RJH. Connexin mutations and hearing loss. *Nature* 1998; 391:32.
- Grifa A, Wagner CA, D'ambrosio L, *et al.* Mutations in GJB6 cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus. *Nat Genet* 1999;23:16-8.
- Maestrini E, Korge BP, Ocaña-Sierra J, *et al.* A missense mutation in connexin 26, D66H, causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness in three unrelated families. *Hum Mol Genet* 1999;8:1237-43.
- Tekin M, Arnos KS, Xia XJ, Oelrich MK, Liu XZ, Nance WE, Pandya A. W44C mutation in the connexin 26 gene associated with dominant non-syndromic deafness. *Clin Genet* 2001;59:269-73.
- Xia J, Liu C, Tang B, *et al.* Mutations in gene encoding gap junction protein B-3 associated with autosomal dominant hearing impairment. *Nat Genet* 1998;20:370-3.
- Liu XZ, Xia XJ, Xu LR, *et al.* Mutations in connexin31 underlie recessive as well as dominant non-syndromic hearing loss. *Hum Mol Genet* 2000;9:63-7.
- Bom SJ, Kemperman MH, De Kok YJ, *et al.* Progressive cochleovestibular impairment caused by a point mutation in the CPCH gene at DFNA9. *Laryngoscope* 1999;109:1525-30.
- Kok YJ, Bom SJ, Brunt TM, *et al.* A pro51ser mutation in the COCH gene is associated with late onset autosomal dominant progressive sensorineural hearing loss with vestibular defects. *Hum Mol Genet* 1999;8:361-6.
- Robertson NG, Lu L, Heller S, *et al.* Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet* 1998;20:299-303.
- Liu XZ, Walsh J, Mburu P, *et al.* Mutations in the myosin VIIA gene cause non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1997;16:188-90.
- Liu XZ, Walsh J, Tamagawa Y, *et al.* Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VIIA gene. *Nat Genet* 1997;17:268-9.
- Avraham K, Hasson T, Steel KP, *et al.* The mouse Snell's Waltzer deafness gene encodes an unconventional myosin required for structural integrity of inner ear hair cells. *Nat Genet* 1995;11:369-75.
- Gilbson F, Walsh J, Varela A, *et al.* A type VII myosin encode by the mouse deafness gene shaker-1. *Nature* 1995;374:62-4.
- Probst FJ, Fridell RA, Raphael Y, *et al.* Correction of deafness in shaker-2 mice by an unconventional myosin in a BAC transgene. *Science* 1998;280:1444-7.
- Wang A, Liang Y, Fridell RA, *et al.* Association of unconventional Myosin MYO15 mutations with human nonsyndromic deafness DFNB3. *Science* 1998;280:1447-51.
- McGuirt WT, Prasad SD, Griffith AJ, *et al.* Mutations in COL11A2 cause non-syndromic hearing loss (DFNA13). *Nat Genet* 1999;23:413-9.
- Delpire E, Lu J, England R, *et al.* Deafness and imbalance associated with inactivation of the secretory Na-K-2Cl co-

- transporter. *Nat Genet* 1999;22:192-5.
32. Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, *et al.* KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell* 1999;96:437-46.
 33. Dixon MJ, Gazzard J, Caudhry SS, *et al.* Mutation of the Na-K-Cl co-transporter gene *Slc13a2* results in deafness in mice. *Hum Mol Genet* 1999;8:1579-84.
 34. Hutchin TP, Thompson KR, Parker M, Newton V, Bitner-Glindzic M, Mueller RF. Prevalence of mitochondrial DNA mutations in childhood/congenital onset non-syndromal sensorineural hearing impairment. *J Med Genet* 2001;38:229-31.
 35. Schapira AH. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Biochimica et Biophysica Acta* 1998;1366:225-33.
 36. Morgan-Hughes JA, Sweeney MG, Cooper JM, *et al.* Mitochondrial DNA (mtDNA) diseases: Correlation of genotype to phenotype. *Biochimica et Biophysica Acta* 1995;127:135-40.
 37. Smith RJH, Green GE, Van Camp G. Hereditary hearing loss and deafness overview. www.geneclinics.org. 2001.



VII Encuentro Internacional Temas selectos de neonatología

5, 6 y 7 de febrero del 2002

INFORMES:

Asociación Mexicana de Pediatría, AC
Dr. Márquez 162, col. Doctores, México, DF, CP 06720,
Tel./fax: 5538-0437, 5228-9917 ext. 1548. www.medinet.net.mx

Sociedad Mexicana de Pediatría, AC
Tehuantepec 86-503, col. Roma Sur, CP 06760, t
el.: 5564-8371, fax: 5564-7739.

Costo de inscripción: \$500.00.