

O gene *GJB2*: da audição ao silêncio



**Larissa Nascimento Antunes¹, Lillian Kimura², Renan Barbosa Lemes³,
Regina Célia Mingroni-Netto⁴, Ana Carla Batissoco⁵**

¹ Mestre pelo Programa de Mestrado Profissional em Aconselhamento Genético, Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

² Pos-doc do Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP


³ Pos-doc do Laboratório de Genômica Populacional Humana, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP

⁴ Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

⁵ Otorhinolaryngology/LIM32 Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; Departamento de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina (FMUSP), Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Autor para correspondência - larissannascimento@gmail.com

Palavras-chave: gene *GJB2*, processo de audição, conexina 26, padrão de herança autossômico recessivo, vantagem adaptativa do heterozigoto, perda auditiva sensorineural

A close-up, artistic photograph of a human ear, showing the earlobe, ear canal, and the beginning of the ear drum. The lighting is soft and warm, highlighting the skin's texture and the natural curves of the ear. The background is a blurred, light-colored surface.

A perda auditiva ou surdez é um dos mais importantes defeitos sensoriais para os seres humanos, com enorme impacto na comunicação. A perda auditiva é um fenótipo de estudo complexo, dada a sua natureza heterogênea. Pode ser causada por fatores ambientais e genéticos, ou ser resultado da combinação de ambos. A perda auditiva de causa genética responde por uma parte expressiva dos casos de surdez, justificando as extensas pesquisas que têm sido feitas. Apesar de muitos genes já terem sido associados à condição, o gene *GJB2* tem um papel de destaque, uma vez que é responsável por 50% dos casos de surdez com padrão de herança autossômico recessivo, o mais frequente entre todos os mecanismos de herança já associados ao distúrbio. Uma mutação, a c.35delG, é predominante nesse gene, tornando a sua triagem molecular praticamente mandatória em todos os indivíduos com perda auditiva sensorioneural de causa desconhecida. Além das características do gene *GJB2*, também neste artigo apresentamos o papel da proteína conexina 26 por ele codificada e quais as consequências da sua falta de função na audição humana.

Audição e surdez: os dois lados da moeda

A audição, um dos nossos cinco sentidos, é fundamental para o desenvolvimento da fala, da linguagem e da socialização. Dessa forma, a audição tem um papel de extrema importância na comunicação, processo primordial para o relacionamento humano. O órgão auditivo é o responsável por captar o som do ambiente e transformá-lo em estímulos nervosos, que serão conduzidos até o cérebro, onde serão interpretados. Qualquer interferência nesse processo poderá resultar em perda da audição, podendo comprometer o desenvolvimento pleno de um indivíduo.

É comum que haja dúvidas em relação aos termos “perda auditiva” e “surdez”. A perda auditiva é caracterizada pela redução da capacidade de ouvir sons, que pode afetar uma ou ambas as orelhas. Essa perda pode ser leve, moderada, severa ou profunda. Embora a Organização Mundial de Saúde (OMS) defina que pessoas com surdez sejam apenas aquelas com graus de perda auditiva de severa a profunda, do ponto de vista clínico essa definição pode variar um pouco.

A maior parte dos profissionais da área de otorrinolaringologia e fonoaudiologia preferem usar o termo perda auditiva, pois é um termo que significa qualquer diminuição da capacidade auditiva, seja ela leve, moderada, severa ou profunda. Mas os termos perda auditiva e surdez às vezes são usados como sinônimos, como são comumente utilizados nos trabalhos de genética; portanto, é dessa forma que vamos tratá-los aqui, sem a preocupação em fazer essa distinção precisa.

Mesmo quadros mais leves de perda auditiva podem impactar diferentes aspectos da vida dos indivíduos e interferir em suas necessidades vocacionais, sociais, educacionais e até mesmo financeiras. Nos Estados Unidos, estima-se que um paciente surdo sem tratamento pode ter um custo social de até US\$ 1,1 milhão, valor que poderia ser reduzido em até 75% com intervenção precoce e tratamento.

Dentre os tratamentos disponíveis para a surdez existem os aparelhos de amplificação sonora e os implantes cocleares, que compensam parcial ou totalmente a função auditiva perdida. No entanto, novas formas terapêuticas precisam ser exploradas com o objetivo de melhorar a função auditiva e a qualidade de vida do paciente. Nesse cenário, os estudos de genes associados à surdez são uma importante ferramenta, o que será melhor explicado adiante.

Como ocorre o processo de audição

O órgão auditivo humano é dividido em três compartimentos: a orelha externa, a orelha média e a orelha interna (Figura 1). Alterações em diferentes estruturas nestes compartimentos podem afetar a transmissão do som, impedir a sua conversão em impulsos elétricos e bloquear o envio dessa informação até o sistema nervoso, o que pode resultar em um quadro de perda auditiva.

As ondas sonoras são concentradas no pavilhão auditivo e fazem vibrar a membrana timpânica e, em seguida, os ossículos martelo, bigorna e estribo, chegando até a cóclea - estrutura em forma de caracol que compõe a orelha interna. A cóclea possui três dutos denominados de escalas, e em um deles existe um líquido denominado endolinfa, que apresenta alta concentração de íons potássio. Nesta escala, banhada pela endolinfa, encontra-se o órgão de Corti, um epitélio formado por dois tipos celulares altamente diferenciados: as células ciliadas e as células de suporte. As células ciliadas são de dois tipos; internas e externas, que diferem quanto à função. Enquanto as internas convertem sinais mecânicos em elétricos e estabelecem sinapses com os neurônios sensoriais, as células ciliadas externas contribuem para uma maior sensibilidade e discriminação das frequências sonoras por meio da amplificação da recepção do som. Na porção apical das células ciliadas e banhados pela endolinfa localizam-se os estereocílios - projeções especializadas, ricas em actina, e fundamentais para conversão do

estímulo sonoro em elétrico. Já as células de suporte possuem papel importante no desenvolvimento, na função e na homeostasia da orelha interna (Figura 1).

Desse modo, a vibração que chega até a cóclea faz vibrar todo o órgão de Corti, fazendo com que os estereocílios se inclinem, permitindo a abertura de canais iônicos localizados

em suas extremidades e a entrada dos íons potássio nas células ciliadas, o que gera uma despolarização e, como consequência, ocorre a liberação de vesículas contendo neurotransmissores nas sinapses de fibras nervosas localizadas na base das células ciliadas; o padrão de potenciais de ação é, então, conduzido pelo nervo auditivo até o cérebro.

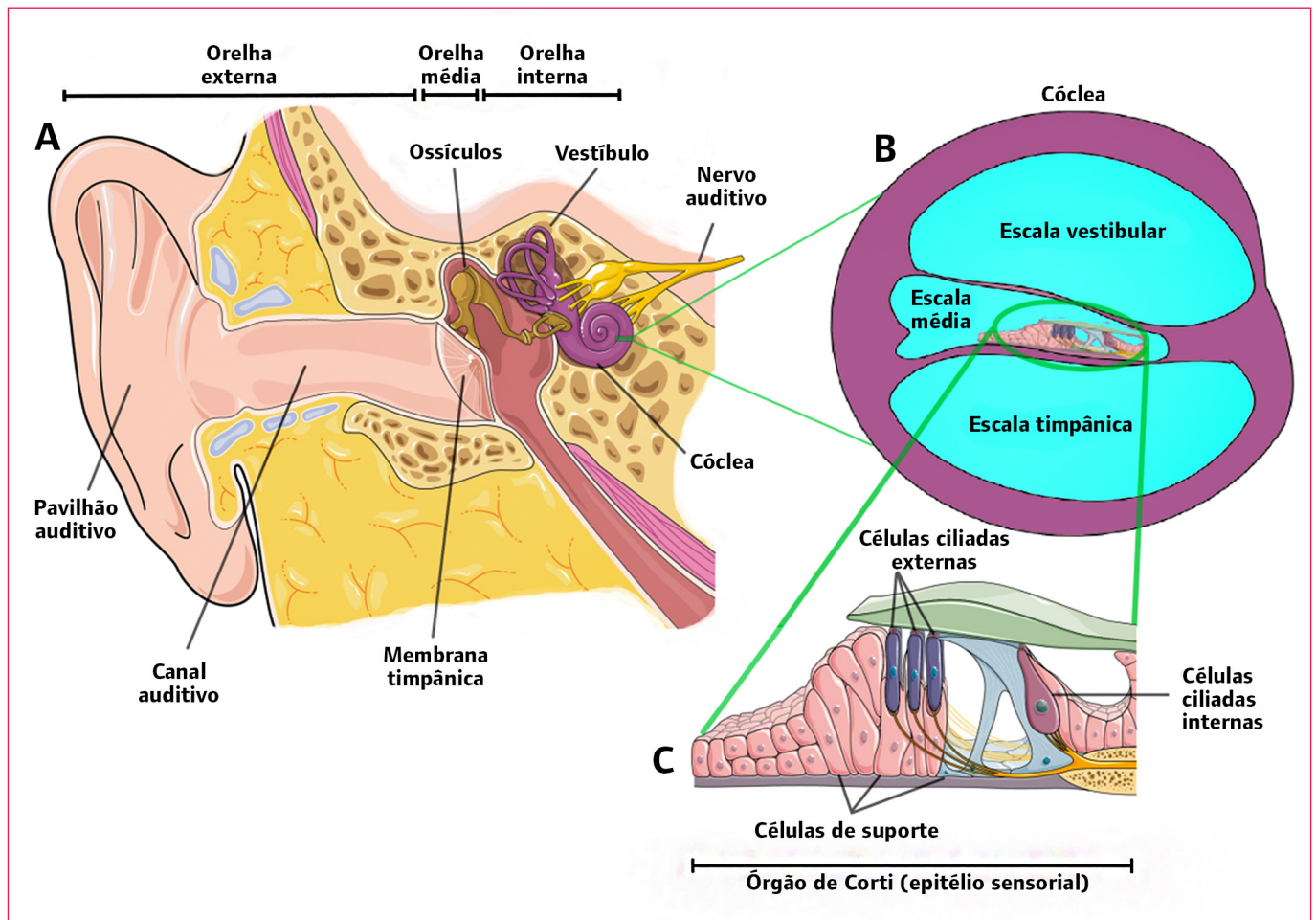


Figura 1.

Ilustração representando a orelha humana. (A) Divisão do órgão auditivo em orelhas externa, média e interna. (B) Seção longitudinal da cóclea, mostrando os três compartimentos que a formam (as escalas), preenchidos por fluidos. (C) Seção longitudinal do órgão de Corti e seus tipos celulares: células ciliadas (internas e externas) e células de suporte. Figura autoral utilizando arcabouços do *site SMART* (<https://smart.servier.com/>).

Surdez: por que não é tão simples estudá-la

A surdez é um dos defeitos sensoriais mais comuns nos seres humanos. Pode ser congênita (presente ao nascimento) ou adquirida ao longo da vida. A perda auditiva pode ser causada por fatores ambientais, como grande exposição a ruídos, prematuridade, uso de

alguns tipos de antibióticos, assim como fatores maternos, como infecções virais durante a gravidez - por exemplo, rubéola e citomegalovírus. Também pode ser causada por fatores genéticos, e muitos são os diferentes genes envolvidos. Além disso, a surdez também pode resultar de mecanismo multifatorial, ou seja, resultar da interação de vários fatores genéticos e ambientais; um exemplo é a presbiacusia, que se caracteriza pela diminuição da capacidade auditiva relacionada ao envelhecimento.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, quadros de surdez e perda auditiva acometem mais de 5% da população mundial, o que equivale a cerca de 466 milhões de pessoas. Estima-se que, em países desenvolvidos, uma a cada mil crianças nascidas tem deficiência auditiva ou irá desenvolvê-la antes da aquisição da fala. Nos países em desenvolvimento, esse número pode ser ainda maior devido às causas ambientais. Segundo o último censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, estimou-se que existem cerca de 10 milhões de surdos em nosso país, embora esse número possa estar subestimado, já que muitos indivíduos que têm perda auditiva de graus variados e não se declaram como surdos não constam nessa estatística, além de indivíduos que possuem perdas muito pequenas e acabam não sendo diagnosticados.

Em países desenvolvidos, cerca de 60% dos casos de surdez têm origem genética. No Brasil, não existe uma estimativa atual e precisa dessa fração, mas é possível que a porcentagem de casos decorrentes de causas ambientais seja elevada, em virtude de problemas de saúde pública não completamente resolvidos. Ainda que os fatores ambientais tenham um papel importante no desenvolvimento da condição em nosso país, uma porcentagem expressiva dos casos de surdez pode ser atribuída aos fatores genéticos. Esse cenário reforça o quão importante são os estudos genéticos da perda auditiva.

Esses estudos são uma ferramenta essencial para a compreensão da biologia da condição, pois expandem nosso conhecimento sobre novos biomarcadores para a surdez de causa genética, promovem um melhor entendimento da correlação entre genótipos e fenótipos e permitem aconselhamento genético mais direcionado aos pacientes e seus familiares. Além disso, podem auxiliar na identificação de possíveis genes alvos com potencial de servirem para o desenvolvimento de terapias inovadoras para o restabelecimento da audição.

Porém, estudar a surdez de causa genética está longe de ser trivial. Sua principal característica, a enorme heterogeneidade, é também o maior desafio para quem a estuda. E

de que forma essa heterogeneidade se manifesta?

Primeiro, existem diferentes **lócus gênicos** e genes neles contidos associados à surdez. Segundo, em cada um destes genes podem ocorrer diversas variantes patogênicas (mutações) que podem causar o quadro. Terceiro, diferentes padrões de herança (dominante, recessiva, ligada ao X, mitocondrial) já foram associados à surdez, e alguns genes, quando mutados, podem levar à surdez de herança dominante ou recessiva, dependendo do tipo de mutação que ocorre. Ainda, a surdez pode ser **sindrômica**, ou **não sindrômica** e, às vezes, um mesmo gene pode estar relacionado às duas formas. Além disso, não é possível associar a maioria dos genes com um quadro clínico definido, pois existe grande variabilidade na idade de manifestação, grau e progressão da perda, até mesmo entre indivíduos de uma mesma família.

Aproximadamente 70% dos casos de surdez genética são classificados como não sindrômicos. O padrão de herança autossômico recessivo é o mais comum, sendo responsável por 70 a 80% dos casos. Apesar de cerca de 70 genes diferentes já terem sido associados à surdez recessiva, um único gene responde por 50% das alterações genéticas causativas da perda auditiva em famílias que apresentam o quadro compatível com esse mecanismo de herança, por isso seu estudo está na linha de frente na busca da causa genética da surdez: estamos falando do gene *GJB2*, contido no lócus DFNB1.

GJB2: o gene da conexina 26

Os lócus que supostamente contêm genes de surdez são denominados de “DFN” (que se refere a *deafness* - “surdez” em inglês). Em 1994, foi mapeado o primeiro lócus associado à surdez não sindrômica, o DFNB1 (“B” por estar associado à herança autossômica recessiva e “1” por ser o primeiro a ser identificado), localizado no cromossomo 13, na região cromossômica 13q12.11. Na época, não se sabia qual gene estava localizado nesta região, mas com o passar do tempo e o avanço das tecnologias, identificou-se o

Lócus gênicos - classicamente, um lócus gênico é definido como a região cromossômica onde está localizado um determinado gene; mas, no caso da surdez hereditária, o termo lócus foi utilizado para descrever regiões cromossômicas identificadas como candidatas a conter genes de surdez após estudos de mapeamento. Assim, foi usado para designar uma região cromossômica candidata a conter um ou mais genes de surdez.

Sindrômica - o termo aqui refere-se a síndromes em que outros sinais clínicos também estão presentes além da surdez.

Não sindrômica - diz respeito ao quadro clínico de indivíduos que apresentam apenas perda auditiva de forma isolada, sem outros sinais clínicos.

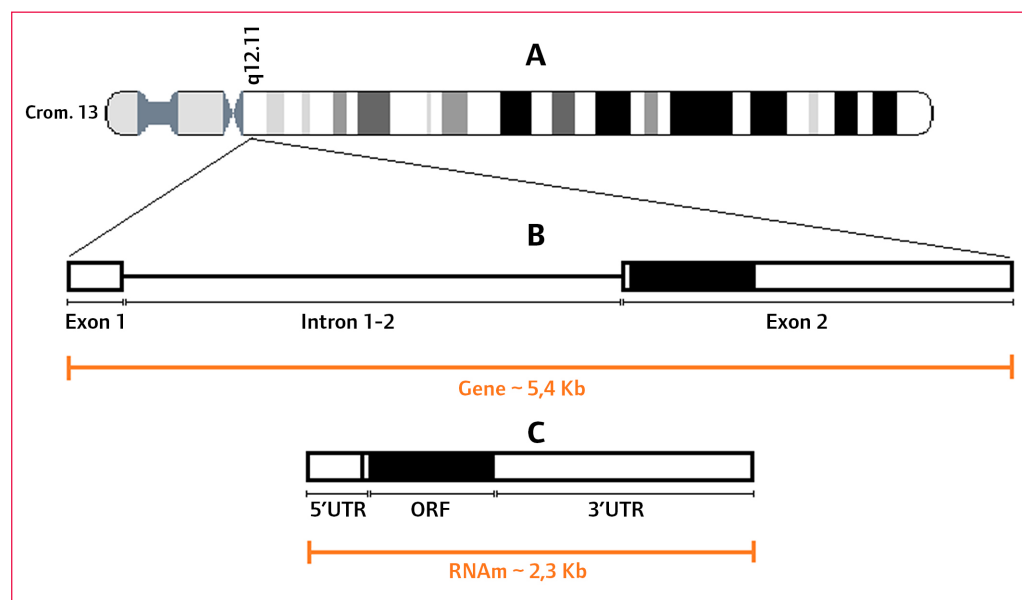
gene *GJB2* e diversas variantes patogênicas em sua sequência, que resultam no quadro de surdez.

O gene *GJB2* é um gene pequeno. Possui dois éxons, sendo o primeiro não codificador

de aminoácidos, já que o códon de iniciação da tradução da proteína se localiza no segundo (Figura 2). A conexina 26, proteína codificada por esse gene, possui 226 aminoácidos e massa molecular aproximada de 26 kDa.

Figura 2.

Representação esquemática do cromossomo 13 (A), do gene *GJB2* (B) e do seu RNA mensageiro - RNAm (C). Na figura (B) podemos observar os dois éxons e o intron 1-2. Em (C) estão indicadas a região 5' UTR (não traduzida e que inclui o éxon 1 e parte do éxon 2), a região codificadora de aminoácidos (ORF - *Open Reading Frame*, destacada em preto) e a região 3' UTR (não traduzida). Kb = 1000 bases. Figura autoral.



Sítios de *splicing* - sequências nucleotídicas específicas localizadas nas fronteiras entre os éxons e íntrons de um gene que sinalizam o local correto da retirada dos íntrons no processo de recomposição do RNA mensageiro (*splicing*).

Surdez pré-lingual - quadro de surdez que se instala em um indivíduo antes do desenvolvimento de sua fala.

Heterozigose composta - estado em que o indivíduo apresenta, no mesmo gene, dois alelos mutados diferentes.

A partir da identificação do gene, pesquisadores ao redor do mundo iniciaram diversos estudos de triagem molecular de variantes em indivíduos surdos em diferentes populações, o que levou a cálculos de frequência populacional das variantes patogênicas identificadas. Os estudos indicaram uma alta prevalência de casos decorrentes de variantes patogênicas no gene *GJB2* em indivíduos com surdez não síndrômica em diversas populações.

A maioria das variantes patogênicas descritas até agora no gene *GJB2* comportam-se como recessivas, ou seja, os indivíduos afetados, que geralmente manifestam **surdez pré-lingual**, apresentam duas mutações (dois alelos alterados), que podem estar em homozigose ou em **heterozigose composta**. No entanto, algumas variantes no gene *GJB2*, quando em heterozigose, são responsáveis por síndromes que apresentam, além da perda auditiva, outros sinais clínicos (como anormalidades cutâneas), ou por uma forma de surdez não síndrômica com herança autossômica dominante, caracterizando o locus DFNA3 - o "A"

se refere à herança autossômica dominante; nestes casos, os indivíduos afetados carregam apenas um alelo alterado e manifestam a condição.

De acordo com o banco de dados *VarSome*, que é constantemente atualizado, até o momento foram descritas 446 variantes diferentes no gene *GJB2*, incluindo regiões codificadoras, regiões não codificadoras e **sítios de *splicing***, sendo 290 dessas variantes consideradas patogênicas ou provavelmente patogênicas, ou seja, com relação causativa com a surdez (Acesso em: 21 out. 2020). Diversas variantes parecem ser características de certos grupos populacionais, como a c.167delT (p.Leu56Argfs*26), mais frequente em judeus Ashkenazi; a c.235delC (p.Leu79Cysfs*3) em asiáticos; e a c.427T>C (p.Arg143Trp) em africanos. Mas, apesar de o gene *GJB2* apresentar um grande número de variantes associadas à surdez, uma é, sem dúvida, a de maior importância: a mutação c.35delG (p.Gly12Valfs*2), sobre a qual falaremos em mais detalhes.

A conexina 26 e sua importância na audição

Nos seres humanos, existem cerca de 20 tipos diferentes de proteínas conexinas, que podem estar presentes nos mais diversos tecidos. As proteínas conexinas apresentam uma estrutura em comum. São formadas por quatro domínios transmembrânicos ligados entre si por duas alças

extracelulares e uma alça citoplasmática, com os grupos amino (N-terminal) e carboxi terminais (C-terminal) também citoplasmáticos (Figura 3). Elas são proteínas integrantes da membrana plasmática que se hexamerizam para formar os conexons, ou seja, seis moléculas de conexina (que podem ser do mesmo tipo ou de tipos diferentes) formam um hemicanal na membrana de uma célula que se liga a um hemicanal na membrana da célula adjacente para formar um canal de junção comunicante ou *gap junction* (Figura 4).

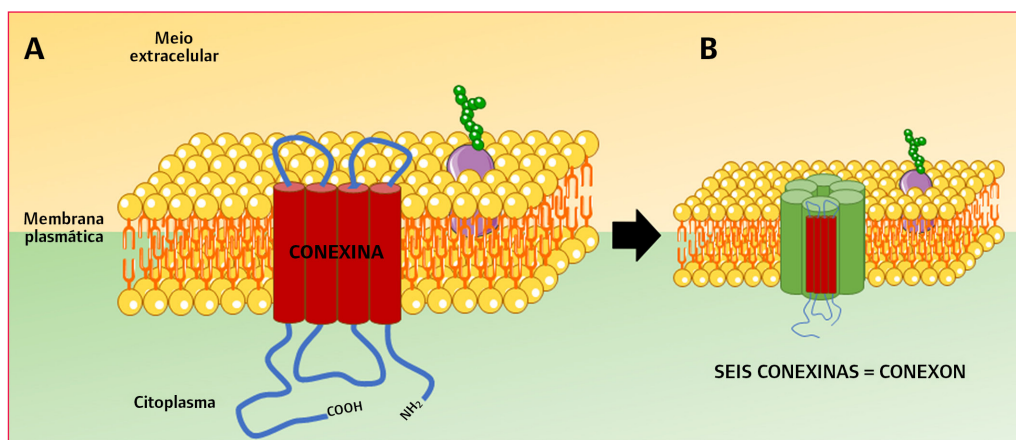


Figura 3.

Representação esquemática da estrutura de uma conexina (A) e do conexon (B). Em (A), em vermelho, temos representados os quatro domínios transmembrânicos; em azul, as duas alças extracelulares, uma citoplasmática e os domínios N-terminal (NH₂) e C-terminal (COOH). Em (B) podemos observar a hexamerização das conexinas para formar um hemicanal ou conexon. Figura autoral utilizando arcabouços do site SMART (<https://smart.servier.com/>).

Os canais de junções comunicantes estão localizados em pontos específicos da membrana plasmática de duas células adjacentes, formando estruturas altamente organizadas denominadas placas juncionais. Nos vertebrados, os canais de junções comunicantes formados pelas conexinas atuam no desenvolvimento, crescimento e diferenciação celular, e desempenham importante função na regulação da homeostasia tecidual, por meio da manutenção do pH e de concentrações iônicas. São responsáveis pelo transporte rápido de moléculas pequenas, como íons (K⁺, Cl⁻), mensageiros secundários (IP₃, AMPc e Ca⁺²), nucleotídeos (ADP, ATP e CTP), compostos do metabolismo intermediário (aminoácidos) e RNAs.

A conexina 26 é altamente expressa nas células de suporte da cóclea, que ficam muito próximas das células ciliadas. No órgão de Corti, essas proteínas formam uma rede de junções comunicantes entre as células de suporte que facilitam o transporte de íons e de

moléculas pequenas. Nesse cenário, uma das suas funções mais importantes na cóclea está relacionada à reciclagem dos íons potássio, ou seja, as junções comunicantes formadas pela conexina 26 retiram esses íons que estão em alta concentração nas células ciliadas após um estímulo sonoro, permitindo seu retorno para a endolinfa. Só assim as células ciliadas poderão ser estimuladas novamente para continuar transformando as ondas sonoras em estímulos nervosos.

No entanto, diversos pesquisadores têm demonstrado que a conexina 26 apresenta outras funções importantes na fisiologia auditiva além da reciclagem do potássio, e que mutações no gene que a codifica, o *GJB2*, podem levar à perda auditiva sem que haja alteração na concentração desse íon. Um exemplo são os estudos que utilizam como modelo experimental linhagens de células imortalizadas que expressam a conexina 26 selvagem (normal) ou com mutações que levam à surdez em humanos, como a

Camundongos nocaute

- modelos manipulados geneticamente para não expressarem um gene em um tecido específico e/ou durante um período do desenvolvimento embrionário pré-determinado. Mas também serve para aqueles que não expressam um gene em todos os tecidos e em todos os períodos da vida.

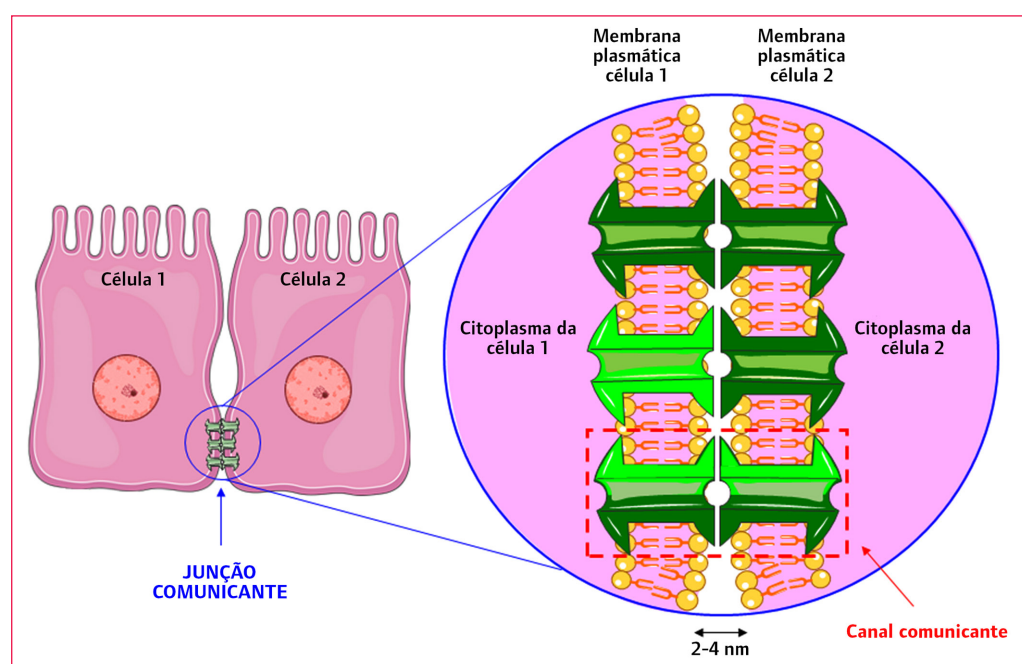
c.250G>T (p.Val84Leu). Nas células que expressam somente a conexina 26 que possui a mutação, é alterada no conexon apenas a permeabilidade de moléculas grandes, como o IP3 (inositol trifosfato, outra molécula essencial para a função auditiva), mas a permeabilidade iônica normal do potássio é mantida.

Além disso, trabalhos com **camundongos nocaute** para o gene *GJB2* têm demonstrado que a surdez nesses animais ocorre antes do estabelecimento do potencial endococlear, ou seja, antes de começar a reciclagem de íons potássio, e que outras estruturas auditivas já estariam comprometidas antes mesmo

do início da morte das células de suporte e ciliadas. Estudos mais recentes sobre outras funções relacionadas às conexinas, além da função clássica de formar canais de intercomunicação celular, têm destacado o seu papel na regulação da morfologia, migração, polaridade e adesão celular, o que, nesse caso, justificaria as alterações morfológicas e funcionais cocleares observadas nesses modelos de estudo. Ou seja, o estudo de animais nocaute revela uma série de alterações, além dos associados à reciclagem de potássio, e ajuda a entender como a perda auditiva seria desencadeada na presença de mutações no gene correspondente em humanos.

Figura 4.

Representação esquemática de uma junção comunicante formada por canais comunicantes de conexinas. Na figura estão representados diferentes tipos de conexinas (verde claro e verde escuro) que podem vir a compor um conexon (ou hemicanal) e como esses conexons podem se combinar para formar canais comunicantes que, juntos, formam uma junção comunicante. Figura autoral utilizando arcabouços do site SMART (<https://smart.servier.com/>).



Uma mutação frequente e muitas explicações: o caso da c.35delG

A c.35delG, a mais frequente dentre as mutações já conhecidas no gene *GJB2*, é caracterizada pela deleção de uma guanina em uma sequência de seis guaninas no segundo éxon. Essa deleção de um único nucleotídeo provoca uma alteração no quadro de leitura na tradução do RNA mensageiro, gerando um códon de parada prematuro. O resultado é uma proteína mais curta (truncada) com

apenas 12 aminoácidos (Figura 5) e com a função totalmente comprometida.

A mutação c.35delG está presente em até 75% dos casos de surdez não síndrômica de herança autossômica recessiva com mutações no *GJB2*, principalmente em populações caucasianas, em especial nos Estados Unidos e na Europa. Essa mutação é muito frequente também na população brasileira, tendo sido identificada em cerca de 12% dos casos de surdez averiguados em serviços de genética.

Apesar de ser uma variante considerada patogênica, a frequência de heterozigotos para a c.35delG é muito elevada em diversos grupos populacionais. Na população brasileira,

a frequência de heterozigotos foi estimada em 1%; todavia essa frequência pode atingir até 3,5% em algumas populações de origem mediterrânea, como a população grega. Essa elevada frequência é um fato intrigante se

considerarmos que, em homozigose, a mutação pode ter afetado o valor adaptativo dos indivíduos no passado da nossa espécie. Mas, evolutivamente, ela pode ser explicada pela soma de vários fatores descritos a seguir.

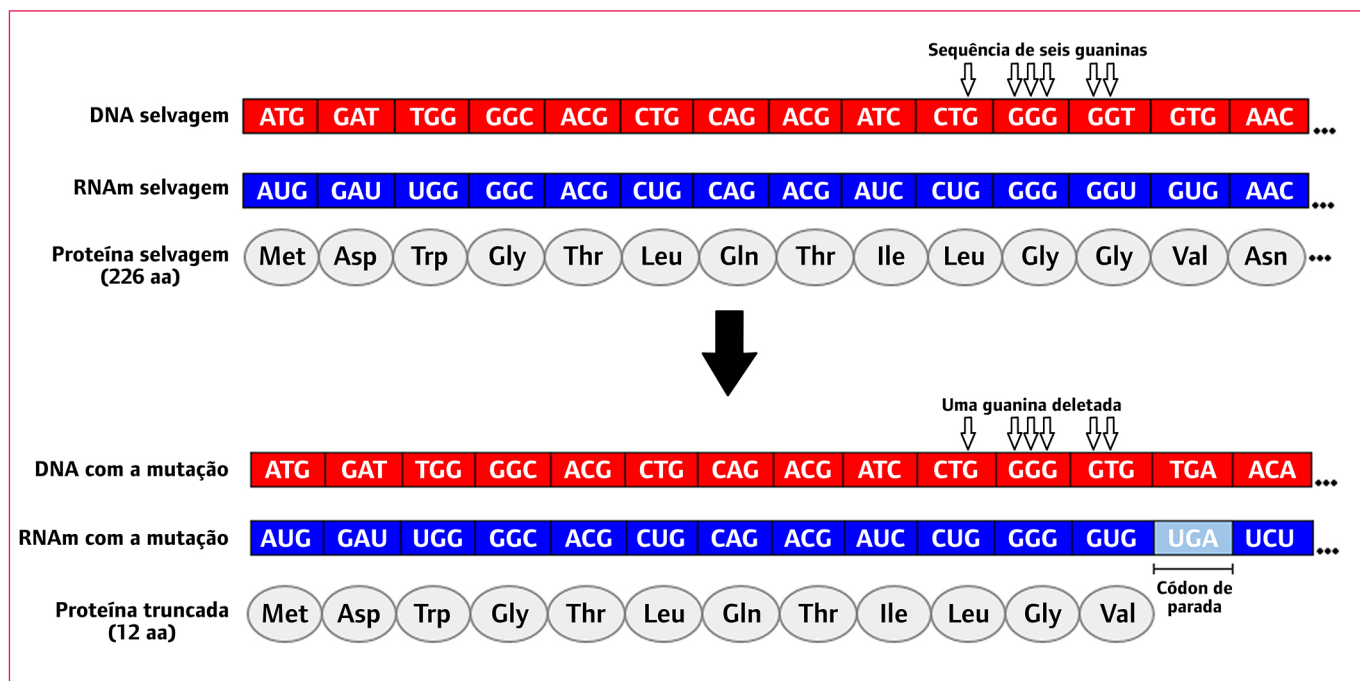


Figura 5. Representação esquemática da sequência de DNA do trecho do gene *GJB2* onde está localizada a mutação c.35delG. No esquema podemos observar as sequências de DNA selvagem (sequência de referência) e mutada (com uma das guaninas da sequência de seis deletada); os códons dos RNA mensageiros (RNAm), com e sem a mutação; e as proteínas selvagem (normal) e mutada (com apenas 12 aminoácidos). Figura autoral.

Uma vez que a mutação está relacionada à surdez de herança autossômica recessiva, o alelo patogênico permanece oculto em indivíduos heterozigotos com audição normal, facilitando sua transmissão e dispersão ao longo de muitas gerações sem que a sua presença seja percebida. Como consequência, esse conjunto de eventos dificultaria a eliminação dos indivíduos menos adaptados ao ambiente por seleção natural.

Outro fator importante é o chamado efeito fundador, por meio do qual a frequência de um alelo pode aumentar ao acaso em uma população a partir da introdução de um ou de poucos indivíduos presentes no período de sua formação. A origem da c.35delG vem sendo estudada há décadas em diversas populações e é atribuída à região mediterrânea da Europa, tendo surgido mais especificamente na região da Grécia há cerca de 10.000 anos. Posteriormente, a mutação se dispersou para outras regiões da Europa e do Oriente Médio, por meio das rotas de migração humana do período neolítico, principalmente ao longo da costa mediterrânea. Isso significa que, provavelmente, a mutação presente nos indivíduos

brasileiros tenha sido trazida durante o período de colonização por grupos de europeus nos quais a frequência de tal mutação era alta.

Vantagem adaptativa do heterozigoto: o caso da c.427T>C

Além da c.35delG em populações caucasianas, a frequência de heterozigotos (com audição normal) com outras mutações no gene *GJB2* também é considerada elevada em diferentes populações, como é o caso da c.427T>C (p.Arg143Trp), presente em mais de 1% dos indivíduos ouvintes de algumas populações africanas. Essa alta frequência chamou a atenção de diversos pesquisadores sobre a hipótese de existir uma vantagem adaptativa dos heterozigotos para a c.427T>C. Antes, é preciso dizer que apesar de ser altamente expressa na cóclea, a conexina 26 também é expressa em outros tecidos como o fígado, a placenta e a pele.

Uma série de estudos sobre essa mutação trouxe à luz dados interessantes que reforçaram a hipótese da vantagem adaptativa do heterozigoto. Nesses estudos, diferentes estratégias experimentais foram abordadas - avaliação de biópsias de pele de pacientes, cultura de células de diferentes tecidos e utilização de camundongos transgênicos.

Os pesquisadores verificaram que diversos fenótipos fisiológicos que são modulados em maior ou menor grau por canais de conexinas, como espessura da epiderme, níveis de eletrólitos nas glândulas sudoríparas, resposta a infecção por patógenos e processo de cicatrização, eram influenciados pelo genótipo heterozigoto para a mutação *c.427T>C*. Em todos os modelos experimentais, os resultados apontaram o mesmo caminho: a heterozigose estava associada com um processo de cicatrização mais eficaz e conferia melhor proteção contra a invasão de patógenos.

Dessa forma, apesar desses mecanismos não estarem completamente elucidados, os indivíduos heterozigotos poderiam ter uma vantagem adaptativa em comparação aos homozigotos e essa vantagem estaria relacionada de alguma forma à resistência do organismo contra infecções, fator que contribuiria para a manutenção do alelo patogênico em altas frequências nessas populações.

Quais são as lições que o *GJB2* tem nos ensinado?

Há cerca de 120 genes já associados à surdez não sindrômica e, em muitos deles a função na fisiologia auditiva não está ainda totalmente esclarecida. E, a exemplo do que ocorre com o gene *GJB2*, mesmo com tantos estudos, há muito a se investigar para que consigamos compreender tudo a respeito. No entanto, saber que a causa de uma grande parcela dos casos de surdez genética pode ser atribuída a esse gene, e que uma única mutação (*c.35delG*) responde pela maioria deles, torna praticamente mandatória sua triagem inicial em todos os indivíduos com perda auditiva sensorioneural, por métodos moleculares.

Além disso, a heterogeneidade em relação ao número de locus, genes e variantes associados, bem como a variabilidade da manifestação clínica e os mecanismos de herança possíveis, são características que têm se mostrado um verdadeiro desafio para os pesquisadores e deixam evidente que o estudo da perda auditiva deve ser feito de maneira minuciosa e ampla.

Por fim, se considerarmos que perdas auditivas são a alteração sensorial mais frequente entre os seres humanos, e que a sua identificação precoce, acompanhada de tratamento adequado - com o uso de aparelhos de amplificação sonora ou a colocação dos implantes cocleares - contribui significativamente para o desenvolvimento normal da linguagem e da qualidade de vida do paciente, é praticamente inquestionável a importância das pesquisas sobre o assunto. A identificação precoce da surdez, seguida da identificação precoce das possíveis causas genéticas, é muito importante para rastrear famílias com elevado risco genético de terem mais crianças com surdez. Nesses casos, o aconselhamento genético é imprescindível.

Dessa forma, são necessários não somente mais estudos sobre os genes já conhecidos, mas também os que buscam novos genes associados à surdez, uma vez que a somatória desses conhecimentos pode proporcionar um melhor entendimento sobre a condição e, conseqüentemente, aconselhamento genético mais eficiente aos pacientes e seus familiares, além de abrir possibilidades de novos tratamentos para a restituição da audição.

Para saber mais

BATISSOCO, A. C. *Mutações nos genes GJB2 e GJB6 em indivíduos com deficiência auditiva*. Dissertação de Mestrado. Instituto de Biociências da USP. 2006.

SHEARER, A. E.; HILDEBRAND, M. S.; SMITH, R. J. H. Hereditary Hearing Loss and Deafness Overview. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>>. Acesso em: 03 abr. 2020.

SMITH, R. J. H.; JONES, M. K. N. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNB1. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1272/>>. Acesso em: 03 abr. 2020.