

## **Atualização em genética da surdez não-sindrômica**

### **Atualization in genetics of nonsyndromic hereditary deafness**

**Maria Cristina C. Braga\*** **Ronaldo Serafim Abreu-Silva\*\***  
**Karina Lezirovitz\*\*** **Regina C. Mingroni-Netto\*\*\***

**RESUMO:** A surdez não-sindrômica é uma condição altamente heterogênea, com inúmeros genes de locos diferentes interferindo no desenvolvimento e na fisiologia da audição. Apresentamos uma revisão sobre a genética e biologia molecular do defeito. Estão envolvidos na surdez hereditária não-sindrômica cerca de 30 genes autossômicos recessivos e 40 dominantes, 8 genes ligados ao cromossomo X e 5 mutações no DNA mitocondrial. 80% dos casos hereditários de surdez são determinados por mecanismo autossômico recessivo, com predomínio de uma única mutação, 35delG, no gene da Conexina 26, a qual é tida como a principal responsável pela deficiência auditiva neurosensorial congênita. Nos últimos anos, têm sido detectados vários casos de deficiência auditiva associada a mutações do DNA mitocondrial; a principal delas é a mutação A1555G, muitas vezes associada a casos de deficiência auditiva secundária ao uso de antibióticos aminoglicosídeos. Os avanços recentes na biologia molecular da surdez indicam ser justificável a triagem de mutações freqüentes na surdez.

**DESCRITORES:** Surdez/classificação; Surdez/genética; Biologia Molecular; Mutação.

A surdez é o defeito sensorial que mais afeta a capacidade de comunicação e também um dos mais freqüentes em seres humanos. Pode ser causada por fatores ambientais ou hereditários. No Brasil, é possível que quatro crianças a cada mil nascimentos apresentem perda auditiva, freqüência três a quatro vezes maior que nos países desenvolvidos devido a uma maior contribuição dos fatores ambientais em nosso país, estimando-se que apenas 16% das deficiências auditivas são de etiologia genética, cifra que atinge o nível de 60% em países desenvolvidos (Braga, 1998). As mais importantes causas de surdez em nosso meio são a rubéola materna e a meningite (Braga, 1998). Estima-se que uma em cada duas pessoas irá apresentar déficit auditivo (>25dB) durante a vida (McGuirt e col., 1999).

### **DEFICIÊNCIA AUDITIVA HEREDITÁRIA**

Muitos genes contribuem para o desenvolvimento e funcionamento normal do ouvido (principalmente do ouvido interno). Conseqüentemente, defeitos em qualquer um desses genes poderão levar à deficiência auditiva. Existem evidências da ação de mecanismos gênicos em cascata no desenvolvimento do sistema auditivo humano.

A existência de vários genes causadores do defeito determina um grau muito elevado de heterogeneidade genética na surdez não-sindrômica. Diferentes mutações no mesmo gene podem originar quadros clínicos distintos, síndromicos ou não e mesmo

Laboratório de Genética do Desenvolvimento Humano, Centro de Estudos do Genoma Humano, Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo.

\* Doutorando, IBUSP.

\*\* Mestrando, IBUSP.

\*\*\* Profa. Dra. Depto. de Biologia - IBUSP.

**Endereço para correspondência:** Depto. de Biologia - IBUSP - Rua do Matão, 277 - sala 349 - Cidade Universitária - São Paulo - SP, CEP: 05508-900

com diferentes padrões de herança. Perdas auditivas com características clínicas idênticas podem ser causadas por mutações em diferentes locos. Como exemplo, o gene da conexina 26, o mais comumente associado à surdez não-sindrômica de herança autossômica recessiva (DFNB1), já foi descrito associado a surdez não-sindrômica de herança autossômica dominante (DFNA3) (Van Camp e Smith, 2001).

A maior parte dos casos de surdez hereditária é devida a mutações autossômicas recessivas, que tipicamente atuam no epitélio sensorial do ouvido interno. Mais raramente, a deficiência auditiva genética também pode apresentar herança mitocondrial ou estar associada a aneuploidias cromossômicas. Quando a surdez é acompanhada de outros sinais clínicos ela é chamada de sindrômica.

Numerados de acordo com a época de descoberta, os locos dominantes carregam o prefixo DFNA, os locos recessivos o prefixo DFNB e os locos ligados ao X o prefixo DFN. Mutações mitocondriais são designadas pelo local da mutação.

Neste artigo, apresentamos uma revisão sobre os conhecimentos mais recentes no campo da genética da surdez não-sindrômica.

## **SURDEZ DE HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA**

Cerca de 80% das deficiências auditivas hereditárias não-sindrômicas apresentam herança autossômica recessiva (Estivill e Gasparini, 2000). Até o momento já foram mapeados 28 locos autossômicos responsáveis por surdez recessiva e, desses, nove tiveram os genes identificados (Van Camp e Smith, 2000). Neste trabalho e em muitos outros sobre surdez o termo loco designa uma região cromossômica com alta probabilidade de conter um gene de surdez. No entanto, como podemos observar da Tabela I, nem todos os locos tiveram o gene correspondente identificado. Além disso, é possível que alguns locos contenham mais de um gene relacionado ao defeito.

Em sua maioria, as perdas auditivas de herança recessiva são neurosensoriais, pré-linguais, estacionárias e atingem todas as frequências (Campbell e col., 1997).

## **A MUTAÇÃO 35DELG**

O primeiro loco de surdez não-sindrômica autossômica recessiva (DFNB1) foi identificado por Guilford e col. em 1994, em duas famílias consanguíneas da Tunísia. Esses pesquisadores verificaram ligação do defeito com a região cromossômica 13q12-13. Constatou-se que mais da metade dos casos de surdez não-sindrômica autossômica recessiva são devidos a mutações no loco DFNB1, no gene GJB2 que codifica para a conexina 26 (Denoyelle e col., 1997; Wilcox e col., 1999; Sundstrom e col., 1999). Zelante e col. (1997) estimaram que esta frequência chega até a 80% das deficiências auditivas não-sindrômicas de herança autossômica recessiva na população mediterrânea. Existe neste gene a predominância de uma mutação denominada 35delG ou 30delG, presente entre 60% a 75% dos casos de surdez associada ao DFNB1 (Denoyelle e col., 1997; Zelante e col., 1997; Wilcox e col., 1999; Sundstrom e col., 1999). O termo 35delG significa que a mutação consiste na deleção de uma base guanina no nucleotídeo 35 do gene da Conexina 26.

A conexina 26 (Cx26) pertence a uma família de proteínas altamente conservadas (conexinas) que formam canais intercelulares (junções do tipo *gap*). Ela é amplamente expressa em vários tipos de células e tecidos e, no ouvido interno, é encontrada nas células sensoriais epiteliais do órgão de Corti e nas células do tecido conjuntivo. Sua provável função é na via de recirculação de potássio, elemento essencial na manutenção da concentração iônica da endolinfa (Kikuchi e col., 1995).

O estudo de Gasparini e col (2000) reúne dados de vários grupos populacionais sobre a frequência de heterozigotos quanto à mutação 35delG e indica que esta frequência pode chegar a 1 em cada 22 indivíduos em algumas populações Européias. Em estudo brasileiro, foi estimada a frequência de 1/103 nascimentos (Sartoratto, 2000).

Em São Paulo, já existem alguns laboratórios de genética, como o Centro de Estudos do Genoma Humano da USP, capazes de realizar a triagem da mutação 35delG. Dada a alta frequência da mutação na população, a triagem de 35delG entre indivíduos surdos torna-se mandatária no aconselhamento genético da surdez: a identificação

Loco	Localização cromossômica	Gene	Frequências atingidas	Idade de manifestação	Evolução
DFNB1	13q12	GJB2	todas	pré-lingual	estável
DFNB2	11q13.5	MYO7A	todas	pré e pós-lingual	?
DFNB3	17p11.2	MYO15	todas	pré-lingual	estável
DFNB4	7q31	PDS	todas	pré-lingual	estável
DFNB5	14q12	?	todas	pré-lingual	estável
DFNB6	3p14-p21	?	todas	pré-lingual	estável
DFNB7	9q13-q21	?	todas	pré-lingual	estável
DFNB8	21q22	TMPRSS3	todas	pós-lingual	progressiva
DFNB9	2p22-p23	OTOF	todas	pré-lingual	estável
DFNB10	21q22.3	TMPRSS3	todas	pré-lingual	estável
DFNB11	9q13-q21	?	todas	pré-lingual	estável
DFNB12	10q21-22	CDH23	todas	pré-lingual	estável
DFNB13	7q34-36	?	todas	pré-lingual	progressiva
DFNB14	7q31	?	?	pré-lingual	?
DFNB15	3q21-q25 19p13	?	todas	pré-lingual	estável
DFNB16	15q21-q22	?	todas	?	?
DFNB17	7q31	?	todas	?	?
DFNB18	11p14-15.1	?	todas	?	?
DFNB19	18p11	?	todas	?	?
DFNB20	11q25-qter	?	?	?	?
DFNB21	11q	TECTA	?	pré-lingual	?
DFNB22	Reservado				
DFNB23	10p11.2-q21	?	?	?	?
DFNB24	11q23	?	?	?	?
DFNB25	4p15.3-q12	?	?	?	?
DFNB26	4q28 modif. 1q22-23	?	?	pré-lingual	?
DFNB27	Reservado				
DFNB28	22q13	?	?	pré-lingual	?
DFNB29	21q22	CLDN14	todas	?	?
DFNB30	10p	?	?	?	?

Tabela 1 - Localização cromossômica dos genes responsáveis por surdez hereditária não-sindrômica autossômica recessiva (modificado de Van Camp e col., 1997 e Van Camp e Smith, 2001).

desta mutação em homozigose, ainda que a surdez seja isolada na família, caracteriza a herança autossômica recessiva e o risco de repetição do quadro para um futuro filho do mesmo casal é estimada em 25%.

(Tabela II). As deficiências auditivas com este tipo de herança são na maioria pós-linguais, manifestando-se geralmente na segunda a terceira décadas de vida, progressivas e neurosensoriais (Van Laer e col., 1999).

### **SURDEZ DE HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE**

As deficiências auditivas não-sindrômicas de herança autossômica dominante representam de 10% a 20% dos casos de surdez hereditária (Guilford e col., 1994). Trinta e dois locos já foram mapeados, dos quais 13 genes já são conhecidos (Van Camp e Smith, 2001)

### **SURDEZ LIGADA AO CROMOSSOMO X**

Cerca de 2% a 3% dos casos de surdez hereditária possuem herança ligada ao cromossomo X (revisão em Van Camp e col., 1997); cinco locos já foram mapeados neste cromossomo e dois genes já foram identificados (Van Camp e Smith, 2001) (Tabela III).

Loco	Localização cromossômica	Gene	Frequências atingidas	Idade de manifestação	Evolução
DFNA1	5q31	HDIA1	baixas	pós-lingual	progressiva
DFNA2	1p34	GJB3, KCNQ4	altas	pós-lingual	progressiva
DFNA3	13q12	GJB2, GJB6	altas	pré-lingual	estável
DFNA4	19q13	?	média/todas	pós-lingual	progressiva
DFNA5	7p15	DFNA5	altas	pós-lingual	progressiva
DFNA6	4p16.3	?	baixas	pós-lingual	progressiva
DFNA7	1q21-q23	?	altas	pós-lingual	progressiva
DFNA8	11q22-24	TECTA	média/todas	pré-lingual	estável
DFNA9	14q12-13	COCH	altas	pós-lingual	progressiva
DFNA10	6q22-23	EYA4	média/todas	pós-lingual	progressiva
DFNA11	11q12.3-21	MYO7A	média/todas	pós-lingual	progressiva
DFNA12	11q22-24	TECTA	média/todas	pré-lingual	estável
DFNA13	6p21	COL11A2	média/todas	pós-lingual	progressiva
DFNA14	4p16	?	baixas/médias	pós-lingual	progressiva
DFNA15	5q31	POU4F3	altas	pós-lingual	progressiva
DFNA16	2q24	?	?	?	progressiva/flutuante
DFNA17	22q	MYH9	altas	pós-lingual	progressiva
DFNA18	3q22	?	?	pré-lingual	progressiva
DFNA19	10 (pericentromérica)	?	?	?	?
DFNA20	17q25	?	altas	pós-lingual	progressiva
DFNA21	Reservado				
DFNA22	Reservado				
DFNA23	14q	?	muito variável	pré-lingual	estacionária
DFNA24	4q	?	médias/altas	pré-lingual	estacionária
DFNA25	12q21-q24	?	altas	pré e pós-lingual	progressiva
DFNA26	17q25	?	?	?	progressiva
DFNA27	4q12	?	?	pós-lingual	progressiva
DFNA28	8q22	?	médias/altas	pós-lingual	progressiva
DFNA29	Reservado				
DFNA30	15q26	?	médias/altas	pós-lingual	progressiva
DFNA31	Retirado				
DFNA32	11p15	?	?	?	progressiva
DFNA33	Reservado				
DFNA34	1q44	?	?	pós-lingual	progressiva
DFNA35	Reservado				
DFNA36	9q13-q21	?	?	?	?
DFNA37	1p21	?	altas	?	progressiva
DFNA38	Reservado				
DFNA39	4q21				

Tabela 2 - Localização cromossômica dos genes responsáveis por surdez hereditária não-sindrômica autossômica dominante (modificado de Van Camp e col., 1997 e Van Camp e Smith, 2000).

## SURDEZ DE HERANÇA MITOCONDRIAL

Acreditava-se até pouco tempo que a herança mitocondrial contribuísse com no máximo 1% dos casos de surdez hereditária (Friedman e col., 1999). Nos últimos anos, têm sido detectados vários casos de deficiência auditiva associada a mutações do DNA mitocondrial (Tabela IV).

### A MUTAÇÃO MITOCONDRIAL A1555G

Registros de perda auditiva induzida pela ototoxicidade de determinados antibióti-

cos são relativamente antigos (Podvinec e Stefanovic, 1966; Tsuiki e Murai, 1971 e outros). Higachi (1989) e Hu e col. (1991) observaram em seus estudos, independentemente, que a deficiência auditiva induzida por aminoglicosídeos (amicacina/novamin, canamicina, estreptomicina, gentamicina/garamicina, neomicina, netilmicina/netromicina, paromomicina, sisomicina, tobramicina) apresentava um padrão de transmissão onde apenas os descendentes maternos herdavam a característica. Esse padrão é compatível com a herança mitocondrial. Foi importante objeto de estudos genéticos uma família árabe-israelense que apresentava surdez com padrão de herança compatível com a mitocondrial (Jaber e col., 1992). Prezant e col. (1993) realizaram a análise molecular dessa mesma família, detectan-

Loco	Localização	Gene	Herança	Idade de Manifestação	Tipo	Grau e frequências atingidas	Defeito	Particularidades ou sinais clínicos associados
DFN1	Xq22	DDP	recessiva	pós-lingual	progressiva		neurossensorial	distonia, retardo mental e cegueira
DFN2	Xq22	?	recessiva	pré-lingual	estacionária	profunda	neurossensorial	mulheres heterozigotas têm surdez leve/moderada afetando altas frequências
DFN3	Xq21.1	POU3F4	?	?	progressiva	?	misto	fixação do Estribo
DFN4	Xp21.2	?	dominante	homens: pré-lingual; mulheres: pós-lingual	homens: estacionária mulheres: ?	homens: profunda/todas; mulheres: leve moderada/altas	neurossensorial	penetrância incompleta e expressividade variável em mulheres portadoras
DFN5	retirado							
DFN6	Xp22	?	dominante	homens: idade escolar; mulheres: quarta década de vida	progressiva	homens: inicialmente altas; mulheres: moderada/inicialmente altas	neurossensorial	?
DFN7	retirado							
DFN8	reservado							

Tabela 3 - Localização cromossômica dos genes de surdez hereditária não-sindrômica ligada ao cromossomo X (modificado de Van Camp e Smith, 2000).

Gene	Mutação	Sinais clínicos ocasionais associados
12SrRNA	A1555G	Susceptibilidade aumentada à ototoxicidade dos aminoglicosídeos
tRNA-Ser (UCN)	A7445G	Queratoderma Palmo-plantar
tRNA -Ser (UCN)	Cins7472	Disfunções neurológicas incluindo ataxia, disartria e mioclônus
tRNA -Ser (UCN)	T7510C	Nada relatado
tRNA -Ser (UCN)	T7511C	Nada relatado

Tabela 4 - Mutações mitocondriais associadas a surdez não-sindrômica, com os sinais clínicos ocasionais associados (modificado de Van Camp e Smith, 2000 e OMIN, 2000).

do a mutação mitocondrial A1555G pela primeira vez. A partir de então, vários autores identificaram essa mutação em casos de deficiência auditiva em decorrência do uso de aminoglicosídeos. Hutchin e col (1993) detectaram a mutação A1555G em genealogias chinesas e japonesas; Pandya e col. (1997) em 3 famílias da Mongólia; Gardiner e col. (1997) em uma sul-africana; Casano e col. (1998) em duas famílias italianas. Matthijs e col. (1996) estudaram uma família no Zaire, onde, ao contrário das acima, a deficiência auditiva, não estava associada ao uso de aminoglicosídeos.

Fischel-Ghodsian e col. (1997) realizaram estudo com 41 pessoas nos Estados Unidos que desenvolveram a deficiência auditiva após a exposição a antibióticos aminoglicosídeos. No trabalho foi constatado que 17% destas pessoas eram portadoras da mutação A1555G e que a manifestação da surdez poderia acontecer anos depois do tratamento com o antibiótico.

Estivill e col. (1998) estudaram 70 famílias espanholas, com vários indivíduos afetados por deficiência auditiva neurossensorial progressiva. Identificaram 19 famílias (27%) em que a surdez apresentava padrão de herança mitocondrial. A mutação A1555G foi detectada em todas elas.

O mecanismo de ativação da surdez e o papel dos aminoglicosídeos não estão claros e questões quanto à penetrância dos genes e à especificidade tecidual permanecem. Sugere-se que a mutação torne a mitocôndria mais susceptível ao ataque do antibiótico, a produção de ATP então ficaria prejudicada de maneira letal para as células ciliadas da cóclea, levando à perda auditiva neurossensorial. Segundo Guan e col. (2000), o modelo mais provável para explicar o efeito do antibiótico nos indivíduos com a mutação é que esta torna o ribossomo mitocondrial humano mais parecido com o ribossomo bacteriano, aumentando sua afinidade pelos aminoglicosídeos. A mutação A1555G, portanto, representa uma curiosa conexão entre surdez ambiental e hereditária, até então sempre vistas como mutuamente exclusivas. A alteração hereditária aumenta a probabilidade de dano em resposta a um agente ambiental, o aminoglicosídeo.

A identificação molecular da mutação A1555G em um indivíduo surdo indica que outros indivíduos da mesma família estão em risco de perder a audição em virtude do uso dos aminoglicosídeos ou outros fatores am-

bientais. Portanto, essa forma de surdez hereditária é a única, até o momento, que poderia ser evitada através de orientação adequada.

Não existem ainda estimativas confiáveis da contribuição das mutações mitocondriais como causa de deficiência auditiva na população. Os estudos com a mutação mitocondrial associada a surdez mais freqüente (A1555G), como por exemplo o estudo de Estivill e col. (1998), indicam que, sem dúvida, essa causa de surdez é subestimada.

O Centro de Estudos do Genoma Humano, do Depto de Biologia, IBUSP, também realiza teste molecular que detecta a mutação A1555G. Pretendemos, em futuro próximo, implantar testes que detectam outras mutações mitocondriais.

## **PRODUTOS GÊNICOS NA SURDEZ NÃO-SINDRÔMICA**

O estudo da surdez genética tem levado a uma maior compreensão de como o ouvido interno funciona ao nível molecular. A identificação dos genes causadores de surdez e dos produtos codificados por esses genes têm levado a novas descobertas sobre o papel de vários tipos de moléculas.

Como podemos observar na Tabela V, alguns dos produtos são componentes de junções do tipo *gap*; outros são miosinas não-conventionais, aparentemente importantes na manutenção da integridade dos estereocílios das células da cóclea; outros ainda se revelaram como componentes de matriz extracelular. O padrão de expressão desses genes também oferece surpresas, pois muitos deles se expressam nos mamíferos em vários tecidos e, contudo, quando mutados, só levam à manifestação de surdez. As células ciliadas da cóclea são altamente especializadas, portanto, seria esperado que muitos desses genes se expressassem exclusivamente nelas. Contudo, apenas alguns dos genes listados na tabela se expressam nas células ciliadas e muitos se expressam em outros tipos de células, presentes em diversas regiões de toda a cóclea. Mutações nesses genes estão servindo para elucidar o papel de cada um desses grupos de células de apoio na manutenção da função coclear, e, portanto, da audição. (Steel & Bussoli, 1999).

Loco	Gene	Função produto gênico
DFNB1, DFNA3	GJB2 (conexina 26)	Componente de canal (junções tipo <i>gap</i> )
DFNA2+forma recessiva	GJB3 (conexina 31)	Componente de canal (junções tipo <i>gap</i> )
DFNA3	GJB6 (conexina 30)	Componente de canal (junções tipo <i>gap</i> )
DFNA2	KCNQ4	componente de canal
DFNB4+ Pendred	PDS (pendrina)	transportador iônico
DFNB2, DFNA11+Usher	MYO7A (miosina VIIA)	molécula motora
DFNB3	MYO15 (miosina XV)	molécula motora
DFNA17	MYH9	molécula motora
DFNA1	DIAPH1 ( <i>diaphanous</i> )	proteína de citoesqueleto
DFN3	POU3F4	fator de transcrição
DFNA15	POU4F3	fator de transcrição
DFNA8/12,DFNB21	TECTA ( $\alpha$ -tectorina)	matriz extracelular
DFNA9	COCH	matriz extracelular
DFNA13+Osmed	COL11A2 (colágeno 11 $\alpha$ 2)	matriz extracelular
DFNB9	OTOF (otoferlina)	componente de sinapse
DFNB10	TMPRSS3	serina protease
DFNB29	CLDN14 (claudina 14)	proteína de junção
DFNB12	CDH23 (otocaderina)	caderina
Mitocondrial	12S rRNA (mutação A1555G)	subunidade do ribossomo mitocondrial

Tabela 5 - Genes identificados e respectivos produtos envolvidos no desenvolvimento da surdez não-sindrômica (modificado de Steel & Bussoli, 1999)

## CONCLUSÕES

Ainda não se dispõe de estimativas confiáveis da contribuição das mutações 35delG e A1555G como causas de deficiência auditiva na nossa população. A frequência da mutação 35delG apontada na literatura internacional é surpreendentemente alta e os estudos com a mutação mitocondrial A1555G têm confirmado que essa causa de surdez tem sido subestimada. Portanto, justi-

fica-se a implementação de programas de triagem dessas duas mutações entre indivíduos com surdez. Os testes genéticos de mutações específicas permitem a dedução do padrão da herança da surdez nas famílias, mesmo nos casos isolados, situação em que pode ser fornecido às famílias aconselhamento genético preciso.

Os avanços da genética no campo da surdez nos últimos anos foram enormes e a revolução da genética molecular tem trazido grande auxílio no estudo dos distúrbios da

audição, com especial aplicação à área de diagnóstico. Muitos dos genes causadores de deficiência auditiva continuam sendo localizados e identificados. A perspectiva é de que

mais testes de identificação de mutações específicas estarão disponíveis brevemente, tornando o aconselhamento genético cada vez mais preciso e confiável.

Braga, M.C.C.; Abreu-Silva, R.S.; Lezirovitz, K.; Mingroni-Netto, R.C.: Atualização em genética da surdez não-sindrômica. *Rev Med, São Paulo*, 80(1):14-23, jan./fev./mar., 2001.

**ABSTRACT:** Nonsyndromic hereditary deafness is a highly heterogeneous condition. Many different genes from many *loci* have been shown to influence the development and function of hearing. Here we present a review on the genetics and molecular biology of hearing loss. There exist about 30 different autosomal *loci* related to recessive hearing loss, 40 dominant *loci*, eight X-linked *loci*; five different mitochondrial mutations have been already described. 80% of hereditary nonsyndromic hearing loss is produced by recessive mechanism and one specific mutation, 35delG, in the Connexin 26 gene, is the most frequent cause of congenital neurosensory hearing loss. An increasing number of publications report cases of inherited hearing loss due to mitochondrial mutations; the most frequent of which is known as A1555G. In many families, hearing loss is associated to the use of aminoglycosidic antibiotics. Recent advances in molecular biology of hearing loss suggest that the screening of the frequent mutations in deaf populations should be considered.

**KEYWORDS:** Deafness/classification; Deafness/genetics; Molecular Biology; Mutation.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braga M.C.C. *Cálculo de risco em doenças geneticamente heterogêneas: desenvolvimento de método e aplicação no caso da surdez congênita*. São Paulo; 1998 (Dissertação de Mestrado. Departamento de Biologia. Instituto de Biociências da USP).
2. Campbell D.A, MacHale D.P., Brown K.A., Moynihan L.M., Houseman M., Karbani G., Parry G., Janjua A.H, Newton V., Al-Gazali L., Markhan A.F., Lench N.J., Mueller R.F. A new locus for non-syndromal recessive, sensorineural hearing loss (DFNB16) maps to human chromosome 15q21q22. *J Med Genet* 34: 1015-1017, 1997.
3. Casano R.A.M.S., Bykovskaya Y., Johnson D.F., Hamon M., Torricelli F., Bigozzi M., Fischel-Ghodsian N. Hearing loss due to the mitochondrial a1555g mutation in italian families. *Am. J. Med. Genet.* 79: 388-391, 1998.
4. Denoyelle F, Weil D., Maw M.A., Wilcox S.A., Lench N.J., Allen-Powell D.R., Osborn A.H., Dahl H.H., Middleton A., Houseman M.J., Dode C., Marlin S., Boulila-ElGaied A., Grati M., Ayadi H., BenArab S., Bitoun P., Lina-Granade G., Godet J., Mustapha M., Loiselet J., El-Zir E., Abois A., Joannard A., Petit C. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum. Mol. Genet.* 6(12): 2173-2177, 1997.
5. El-Schahawi M., Munain A.L., Sarrazin A.M., Shanske A.L., Basirico M., Shanske S., DiMauro S. Two large spanish pedigrees with nonsyndromic sensorineural deafness and the dnmt mutation at nt 1555 in the 12s RNAr gene: evidence of heteroplasmy. *Neurology* 48: 453-456, 1997.
6. Estivill X e Gasparini P (07/2000). The Connexin-deafness homepage. World Wide Web URL <http://www.iro.es/cx26deaf.html>
7. Estivill X, Govea N, Barceló A, Perelló E, Badenas C, Romero E, Moral L, Scozzari R, D'Urbano L, Zeviani M, Torroni A. Familial Progressive Sensorineural Deafness Is Mainly Due to the mtDNA A1555G Mutation and Is Enhanced by Treatment with Aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 62:27-35, 1998.
8. Fischel-Ghodsian N., Prezant T.R., Chaltraw W.E., Wendt K.A., Nelson R.A., Arnos K.S., Falk R.E. Mitochondrial gene mutation is a significant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. *Am. J. Otolaryng.* 18: 173-178, 1997.
9. Friedman R.A., Bykhovskaya Y., Sue C.M., DiMauro S., Bradley R., Fallis-



- Cunningham R., Paradies N., Pensak M.L., Smith R.J., Groden J., Li X.C., Fischel-Godsian N. Maternally inherited nonsyndromic hearing loss. *Am. J. Med. Genet.* 84: 369-372, 1999.
10. Gardiner J.C., Goliath R., Viljoen D., Sellars S., Cortopassi G., Hutchin T., Greenberg J., Beigton P. Familial streptomycin ototoxicity in a south african family: a mitochondrial disorder. *J. Med. Genet.* 34: 904-906, 1997.
  11. Gasparini P., Rabionet R., Barbujani G., Melchionda S., Petersen M., Brondum-Nielsen K., Metspalu A., Oitmaa E., Pisano M., Fortina P., Zelante L., Estivill X. and the the Genetic analysis consortium of GJB2 35delG. High carrier frequency of the 35delg deafness mutation in european populations. *Eur. J. Hum. Genet.* 8: 19-23, 2000.
  12. Guan M-X., Fischel-Ghodsian N., Attardi G. A Biochemical basis for the inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *Hum. Mol. Genet.* 9: 1787-1793, 2000.
  13. Guilford P, Ben Arab S, Blanchard S, Levilliers J, Weissenbach J, Belkahia A, Petit C. A non-syndromic form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nat Genet* 6(1):24-8, 1994.
  14. Higachi, K. Unique inheritance of streptomycin-induced deafness. *Clinical Genetics* 35: 433-436, 1989.
  15. Hu D-N., Qiu W-Q., Wu B-T., Fang L-Z., Zhou F., Gu Y-P., Zhang Q-H., Yan J-H., Ding Y-Q., Wong H. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J. Med. Genet.* 28: 79-83, 1991.
  16. Hutchin T.P., Stoneking M., Qiu W-W., Fischel-Ghodsian N., Cortopassi G. Association of a particular point mutation of the mitochondrial dna with a amynoglicoside-induced deafness. *Am. J. Hum. Genet.* 53 (suppl.) A20, 1993.
  17. Jaber L., Shojat M., Bu X., Fischel-Ghodsian N., Yang H.Y., Wang S.J., Rotter J.I. Sensorineural deafness inherited as a tissue specific mitochondrial disorder. *J. Med. Genet.* 29: 86-90, 1992.
  18. Kikuchi T., Kimura R.S., Paul D.L., Adams J.C. Gap junction in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat. Embryol. (Berl)* 191(2): 101-118, 1995.
  19. Matthijs G., Claes S., Longo-Mbenza B., Cassiman J-J. Non-Syndromic deafness associated with a mutation and a polymorphism in the mitochondrial 12S ribosomal RNA gene in a zairean pedigree. *Eur. J. Hum. Genet.* 4: 46-51, 1996.
  20. McGuirt WT, Prasad SD, Griffith AJ, Kunst HPM, Green GE, Shpargel KB, Runge C, Huybrechts C, Mueller RF, Lynch E, King M-C, Brunner HG, Cremers CWRJ, Takanosu M, Li S-W, Arita M, Mayne R, Prockop DJ, Van Camp G & Smith RJH. Mutations in *COL11A2* cause non-syndromic hearing loss (DFNA13). *Nature Genetics* 23: 413-419, 1999.
  21. OMIM™ (2000) Online Mendelian Inheritance in Man. World Wide Web URL <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov:80/Omim/>
  22. Pandya A., Xia X., Radnaabazar J., Batsuuri J., Dangaansuren B., Fischel-Ghodsian N., Nance W.E. Mutation in the mitochondrial 12S RNAr gene in two families from mongolia with matrilineal aminoglycoside ototoxicity. *J. Med. Gent.* 34: 169-172, 1997.
  23. Podvinec S. & Stefanovic P. Surdite par la Streptomisine et Predisposition Familiale. *J. Franc. Otorhinolaryng.* 15: 61-67, 1966.
  24. Prezant T.R., Agapian J.V., Bohlman M.C., Bu X., Öztas S., Qiu W-Q., Arnos K.S., Cortopassi G.A., Jaber L., Rotter J.I., Shohat M., Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nature Genet.* 4: 289-294, 1993.
  25. Sartorato E.L., Gottardi E., Oliveira C.A., Magna L.A., Annichino-Bizzacchi J.M., Seixá C.A., Maciel-Guerra A.T. Determination of the frequency of the 35delg allele in brazilian neonates. *Clin. Genet.* 58: 339-340, 2000.
  26. Steel K.P. & Bussoli T.J. Deafness genes: expressions of surprise. *Trends in Genet.* 15(6): 207-211, 1999
  27. Sundstrom R A, Van Laer L, Van Camp G, Smith R J H. Autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Am J Med Genet (Semin. Med. Genet.)* 89: 123-129, 1999.

28. Tsuiki T. & Murai S. Familial incidence of streptomycin hearing loss and hereditary weakening of the cochlea. *Audiology* 10: 315-322, 1971.
29. Van Camp G., Willems P.J., Smith R.J.H. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.* 60: 758-764, 1997.
30. Van Laer L, McGuirt, Yang T, Smith R J H, Van Camp G. Autosomal dominant nonsyndromic hearing impairment. *Am J Med Genet (Semin. Med. Genet.)* 89: 167-174, 1999.
31. Van Camp G., Smith R.J.H., (01/2001).
  - Hereditary Hearing Loss Homepage. World Wide Web URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>
32. Wilcox S A, Osborn A H, Allen-Powell D R, Maw M A, Dahl H-H M, Gardner R J M. Connexin 26 deafness in several interconnected families. *J Med Genet* 36:383-385, 1999.
33. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, Mila M, Monica M D, Lutfi J, Shohat M, Mansfield E, Delgrosso K, Rappaport E, Surrey S, Fortina P. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet*,6(9):1605-9, 1997.

Recebido para publicação em 02.2001

Aceito para publicação em 03.2001