

# *Perda Auditiva Hereditária*

*Ivan Keogh*

Gostaria de discorrer sobre algo que vocês acharão interessante e empolgante, um tópico que muitas pessoas evitam, principalmente os cirurgiões otorrinolaringologistas. Apresentarei a perda auditiva hereditária (PAH) enfocando principalmente o histórico do DNA, a cronologia do DNA, o projeto genoma humano e o futuro da genética.

Como sabemos os seres humanos são organismos complexos com sentimentos e emoções, mas essencialmente, sob o microscópio, podemos ser resumidos a um código de quatro letras. Talvez não acreditem, mas 36% de nosso DNA é igual ao de uma simples drosófila; 84% de nosso DNA é igual ao do peixe zebra; ou ainda, 98% de nosso DNA é igual ao de nosso ancestral mais próximo, o chimpanzé.

Os humanos não existem há muito tempo quando consideramos a história do planeta Terra. Participamos apenas de 0,13% de sua história. Embora pudéssemos pensar que já estamos aqui há muito tempo quando analisamos o impacto que tivemos sobre o planeta no último milênio. Quando acontece alguma alteração genética, muitas vezes elas são simples, pequenas ou até mesmo irrelevantes, mas quando as pessoas pensam em genética, imediatamente se preocupam com o que acontece quando as coisas realmente dão errado, em cenários "orwellianos".

E onde isso nos deixa no mundo da genética, principalmente no caso da perda auditiva? Muito bem, agora faremos uma viagem de volta ao passado, para a Irlanda em 1815. Sir William Wilde, pai do famoso escritor Oscar Wilde, trabalhava como cirurgião de olhos e ouvidos em Dublin. Ele foi um dos primeiros a estudar a população irlandesa e, ao analisar dados do censo de Dublin, percebeu havia uma incidência muito alta de perda auditiva congênita na cidade. Ele percebeu também que essa perda auditiva era muito comum em famílias onde havia uniões entre primos ou casamentos consanguíneos.

Em 1858, Albrecht von Graefe foi o primeiro a relatar o caso de três irmãos com surdez e retinite pigmentosa, no que passou a ser conhecido como Síndrome de Usher, um distúrbio autossômico recessivo descrito por Usher em 1914. Depois passamos para o pai da genética, Gregor Mendel. Gregor Mendel era um monge agostiniano que conduziu uma séria tediosa de 28 mil experimentos de cruzamentos com ervilhas, a partir dos quais descobriu a diferença entre genes dominantes e recessivos. Em 1866 Mendel publicou seu tratado sobre plantas híbridas. Muitas pessoas como Mendel estavam à frente de seu tempo e os resultados de seus estudos não foram apreciados durante sua vida.

Foi apenas depois de 1900 que as leis de Mendel foram redescobertas e valorizadas por Carl Correns, que costuma ser chamado muitas vezes de o pai da genética e quem provavelmente foi responsável pelo início da genética. Adam Politzer, um otologista famoso de Budapeste, foi outro médico que fez observações semelhantes às de William Wilde e Mendel, principalmente quanto à surdez congênita.

Acredito que um dos pontos fundamentais, quando olhamos para uma família ou grupo de pessoas com perda auditiva, é fazer uma análise cuidadosa da árvore genealógica da família. Se voltarmos às nossas aulas de genética, temos 23 pares de cromossomos, sendo 22 deles autossômicos e um par de cromossomos sexuais. Os cromossomos têm estruturas muito interessantes chamadas telômeros e centrômeros.

Depois passamos rapidamente para a década de 1950 quando Watson e Crick descreveram a estrutura química do DNA e Fred Sanger que foi o primeiro seqüenciá-lo. Mais tarde, em 1966, foi descoberto o código genético e como sabemos, temos um código formado por quatro letras que se agrupam de três em três criando 64 possibilidades. Em 1972 Paul Berg descobriu o DNA recombinante. Uma das coisas mais importantes no mundo da pesquisa do DNA foi a descoberta do PCR, a reação em cadeia da polimerase, que permitiu as pesquisas e o seqüenciamento do DNA. Em 1986 foi descoberta a taq polimerase, uma proteína muito importante que permitiu que os pesquisadores acelerassem o processo de seqüenciamento do DNA. Em 1980 o DNA foi usado pela primeira vez em um tribunal para condenar um criminoso - e isso foi feito usando o *fingerprinting* do DNA ("impressão digital" do DNA) nos Estados Unidos.

Em 1990 vimos a utilização da terapia genética, e mais tarde o material genético sendo usado como prova em um julgamento famoso entre o Presidente Clinton e Monica Lewinsky.

O ano de 1990 também marcou o início do projeto Genoma Humano, um projeto muito interessante de dez anos dividido em dois braços - um financiado pelo governo e coordenado por Francis Collins, e que apesar de aparentar ter sido gratuito, custou 3 bilhões de dólares e o outro financiado pelo setor privado, por Craig Venture e sua empresa, a Celera Genomics; havia uma competição entre a Celera e Francis Collins. O projeto Genoma Humano teve como objetivo o levantamento e a descoberta de uma referência de alta qualidade para o seqüenciamento dos 3,2 bilhões de pares de bases do genoma humano. Naquela época acreditava-se que o genoma humano continha cerca de 100 mil genes.

Eu tive a felicidade de estar em Harvard em 2000 quando Francis Collins apresentou seus resultados preliminares, e quando 90% do genoma haviam sido seqüenciados, e tanto Collins quanto Venture publicaram seus resultados nas revistas Nature e Science, respectivamente.

O projeto genoma foi 100% concluído em 2003 com 99,999% de exatidão; uma enorme conquista que levou a diversas descobertas, como o fato de que não temos 100 mil genes, mas 25 mil genes. Os genes são responsáveis pelo proteoma humano. Cerca de 50% de nosso DNA genético é lixo. Existe muito pouca diferença de uma pessoa para outra, apenas 0,2% nos separam na árvore genética.

Como mencionei, a diferença entre nós e os chimpanzés é de apenas 2%. Outra grande descoberta decorrente do projeto Genoma Humano é que em quase todos os cromossomos estudados havia genes envolvidos na perda auditiva hereditária. Em maio de 2007 o Dr. James Watson concluiu o seqüenciamento total desse genoma e foi premiado por isso.

Talvez vocês não saibam, mas o projeto Genoma Humano evoluiu para o que se chama Projeto 1000 Genomas, que começou em janeiro de 2008 para mapear os blocos estruturais de 6 trilhões de DNA de pessoas diferentes, de diferentes partes do mundo, tendo como objetivo principal entender doenças humanas e tentar encontrar a cura para elas.

Quando falamos sobre perda auditiva genética, 30% das perdas auditivas hereditárias são síndromicas - e envolvem outros problemas como alterações cranio-faciais - mas as outras 70% são não-sindrômicas. Aproximadamente 80% são autossômicas recessivas, 15% dominantes, 2 a 3% ligadas ao sexo e menos de 2% mitocondriais. Mais uma vez, foi apenas em 1992, ou seja, não muito tempo atrás, que os estudos preliminares de análise de *linkage* demonstraram os primeiros genes autossômicos dominantes. O primeiro gene descoberto foi o gene diáfano humano (*human diaphanous gene*). Novamente, isso foi apenas o começo de um crescimento exponencial na pesquisa humana sobre a genética da perda auditiva. Em 1994 o primeiro gene autossômico recessivo foi descoberto, e como sabemos era o gene da proteína *gap junction beta-2* (GJB-2) que codifica a Conexina 26. E esse gene é muito, muito importante - ele é responsável por 20% de todas as perdas auditivas congênitas da infância.

Os camundongos têm sido extremamente importantes no mundo da genética, pois o genoma dos camundongos é muito parecido com o humano. Camundongos Waltzer, camundongos Shaker têm sido essenciais para o entendimento dos genes humanos, principalmente aqueles relacionados com a perda auditiva.

Existem vários recursos muito bons na Internet, como o portal "*The hereditary hearing loss*" (A perda auditiva hereditária), e é claro, o OMIM, ou *Online Mendelian Inheritance in Man* (Herança mendeliana no homem *on-line*).

Para entender a perda auditiva genética, precisamos olhar para a cóclea. Cada cóclea tem 16 mil células ciliadas especializadas. Essas células duram toda a vida e têm muito pouca capacidade de reparo ou regeneração. Os mecanismos moleculares que governam a homeostase da orelha interna são regulados por muitos genes.

A perda auditiva hereditária afeta um em cada mil nascidos por ano. Aproximadamente 50% da surdez da infância é resultado de defeitos genéticos. Outro ponto importante que devemos lembrar é que 95% das crianças surdas são filhas de pais com audição normal.

Como conclusão, é importante a lembrança de que o sistema auditivo é a base da comunicação humana. Ao longo dos últimos anos nossa capacidade de desvendar o genoma humano nos permitiu uma compreensão melhor da natureza e da composição do material genético, que por sua vez, nos impulsionam para o novo milênio da genética molecular.

**Leituras recomendadas**

1. Lander, E. S., L. M. Linton, et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409 (6822): 860-921.
2. Collins, F. S., E. D. Green, et al. (2003). A vision for the future of genomics research. *Nature* 422 (6934): 835-47.
3. Venter, J. C., M. D. Adams, et al. (2001). The sequence of the human genome. *Science* 291 (5507): 1304-51.
4. Pennisi, E. (2001). The human genome. *Science* 291 (5507): 1177-80.
5. Keogh, I. J. and R. N. Godinho (2002). Genetic hearing loss. *Ir Med J* 95 (1): 5-7.
6. Hinson, J. T., V. R. Fantin, et al. (2007). Missense mutations in the BCS1L gene as a cause of the Bjornstad syndrome. *N Engl J Med* 356 (8): 809-19.
7. Brunger, J. W., G. S. Murray, et al. (2000). Parental attitudes toward genetic testing for pediatric deafness. *Am J Hum Genet* 67(6): 1621-5.
8. Roberts, L., R. J. Davenport, et al. (2001). A history of the Human Genome Project. *Science* 291 (5507): 1195
9. Dowell, R. D., O. Ryan, et al. Genotype to phenotype: a complex problem. *Science* 328 (5977): 469.
10. Check Hayden, E. Human genome at ten: Life is complicated. *Nature* 464 (7289): 664-7.