









ORIGINAL

## Pathogenic variant c.35delG of the GJB2 gene associated with nonsyndromic prelingual deafness

### Variante patogénica c.35delG del gen GJB2 asociada a sordera prelingual no sintomática

Estela Morales Peralta<sup>1</sup>  , Mercedes Arceo Alvarez<sup>1</sup> , Yuledmi Perdomo Chacón<sup>2</sup> , Manuel Gómez Martínez<sup>1</sup> , Teresa Collazo Mesa<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Borrás-Marfán. La Habana, Cuba.

**Citar como:** Morales Peralta E, Arceo Alvarez M, Perdomo Chacón Y, Gómez Martínez M, Collazo Mesa T. Pathogenic variant c.35delG of the GJB2 gene associated with nonsyndromic prelingual deafness. Salud, Ciencia y Tecnología. 2024;4:766. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024766>

Enviado: 03-10-2023

Revisado: 12-12-2023

Aceptado: 15-02-2024

Publicado: 16-02-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

#### ABSTRACT

**Introduction:** the pathogenic variant c.35delG of the GJB2 gene is the most frequently observed in all populations, associated with nonsyndromic autosomal recessive prelingual sensorineural deafness, since 2001 is available in the National Network of Medical Genetics the study of this mutation.

**Objective:** to describe the presence of the pathogenic variant c.35delG of the GJB2 gene associated with nonsyndromic prelingual deafness, with evidence of autosomal recessive inheritance.

**Methods:** a descriptive cross-sectional study was carried out on 379 cases registered with isolated prelingual hearing loss between 2001 and 2023; for the identification of the c.35delG mutation, the polymerase chain reaction technique was used, with enzymatic digestion, and its genotype and frequency were described.

**Results:** the pathogenic variant c.35delG of the GJB2 gene was found in 121 of those studied (31,91 %), 59 in homozygosity and 62 in heterozygosity. The allele frequency found among the positive cases was 0,743.

**Conclusion:** the pathogenic variant c.35delG in individuals with nonsyndromic prelingual deafness of possible autosomal recessive inheritance is found in a high proportion.

**Keywords:** Connexin 26; Non-Syndromic; Deafness; Autosomal Recessive; Gab B 2 Binding Protein.

#### RESUMEN

**Introducción:** la variante patogénica c.35delG del gen GJB2 es la que se ha observado con mayor frecuencia en todas las poblaciones, asociada a la sordera neurosensorial prelingual autosómica recesiva no sintomática, desde el año 2001 está disponible en la Red Nacional de Genética Médica el estudio de esta mutación.

**Objetivo:** describir la presencia de la variante patogénica c.35delG del gen GJB2 asociada a sordera prelingual no sintomática, con evidencia de herencia autosómica recesiva.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, a partir 379 casos registrados con pérdida auditiva prelingual aislada entre los años 2001 y 2023; para la identificación de la mutación c.35delG se empleó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, con digestión enzimática, se describió su genotipo y su frecuencia.

**Resultados:** en 121 de los estudiados (31,91 %) se halló la variante patogénica c.35delG del gen GJB2, 59 en homocigosis y 62 en heterocigosis. La frecuencia alélica hallada entre los casos positivos fue de 0,743.

**Conclusión:** la variante patogénica c.35delG en individuos con sordera prelingual no sintomática de posible herencia autosómica recesiva se halla en una proporción alta.

**Palabras clave:** Conexina 26; No Sintomática; Sordera; Autosómica Recesiva; Proteína de Unión Gab B 2.

## INTRODUCCIÓN

El gen GJB2 (del inglés “*Gap junction protein B2*”), localizado en el locus 13q11-q12, codifica para la síntesis de la conexina 26 (Cx26). En las membranas citoplasmáticas de las células ciliadas de la cóclea seis moléculas de Cx26, asociadas en hexámeros, constituyen los conexones;<sup>(1,2)</sup> dos de los cuales, procedentes de células adyacentes, se unen a través de sus regiones extracelulares y forman un canal funcional por el que ocurre el reciclaje de potasio necesario para mantener la alta concentración endolinfática de este ion, requerida para preservar la función del oído interno.<sup>(3)</sup>

La causa principal genética de las pérdidas auditivas son las mutaciones del gen GJB2, de las que hasta la fecha se han descrito 333 variantes patogénicas, con amplio espectro clínico, que incluye formas sindrómicas y no sindrómicas, con herencia dominante o recesiva;<sup>(4)</sup> el fenotipo que aparece en mayor proporción, asociado a estas mutaciones, es la sordera neurosensorial prelingual 1A, autosómica recesiva no sindrómica -o aislada- también conocida como DFNB1A.<sup>(5)</sup> La variante patogénica causal que se ha observado con mayor frecuencia para este tipo de pérdida auditiva, en todas las poblaciones, es la mutación c.35delG.<sup>(6,7,8)</sup>

Este cambio genético consiste en la deleción de una de las seis guaninas que habitualmente existen entre las posiciones 30 a la 35 del gen GJB2, por lo que también es denominada c.30delG.<sup>(9,10)</sup> Ello causa un corrimiento del marco de lectura que conlleva a la terminación prematura de la síntesis de la Cx26 en el codón trece, lo que conduce a la producción de un polipéptido truncado de 12 aminoácidos (aa) no funcional -en vez del habitual de 226 aa- que afecta la estructura de los conexones y, por tanto, su función habitual.<sup>(9,10)</sup>

A través de la Red Nacional de Genética Médica de Cuba está disponible el estudio de la variante patogénica c.35delG desde el año 2001, para los pacientes que lo requieran.<sup>(11)</sup>

El objetivo de este trabajo fue describir la presencia de la variante patogénica c.35delG del gen GJB2 asociada a sordera prelingual no sindrómica, con evidencia de herencia autosómica recesiva.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, a partir de los 379 casos que, registrados con pérdida auditiva prelingual aislada, a través de la Red Nacional de Genética Médica de Cuba entre los años 2001 y 2023, mostraban los criterios clásicos para presumir una herencia autosómica recesiva (AR), y aprobaron participar en esta investigación;<sup>(12)</sup> no fueron incluidos sujetos familiarmente relacionados. Los estudios moleculares se realizaron a partir de la extracción de ácido desoxirribonucleico por el proceder de precipitación salina, descrito por Miller y colaboradores;<sup>(13)</sup> para identificar la mutación c.35delG, se empleó la técnica de PCR (abreviatura del inglés *polymerase chain reaction*) con digestión enzimática, según el método del equipo de investigadores liderado por K Storm.<sup>(14)</sup> En los casos que se identificó esta variante se describió su genotipo, fuera en homocigosis o heterocigosis y se halló su frecuencia en relación a los que fueron positivos; fue tomada en cuenta la residencia de la persona, de acuerdo a su provincia, se observó si existía sinonimia de apellidos, y se exploró la procedencia de sus ancestros.

Esta investigación se suscribió al proyecto: “Disfunción auditiva de causa genética: Aspectos clínicos y moleculares”, aprobado por el Comité de Ética y el Consejo Científico del Centro Nacional de Genética Médica.

## RESULTADOS

En 121 de los estudiados (31,91 %) se halló la variante patogénica c.35delG del gen GJB2. La frecuencia alélica hallada entre los casos positivos fue de 0,743. Su distribución por provincias se muestra en la tabla 1, la mayoría de ellos correspondieron a la Habana, de donde procedían la mayor cantidad de los examinados. En diez de los que presentaron la mutación se refirió consanguinidad (ocho de la Habana, uno de Granma y otro Camagüey); todos los residentes en Pinar del Río y dos de la Habana refirieron que sus ancestros procedían del municipio La Palma, específicamente del consejo popular San Andrés, no se halló sinonimia de apellidos.

**Tabla 1.** Residencia actual por provincia de los casos estudiados y genotipo hallado, de acuerdo a la variante patogénica c.35delG del gen GJB2

Provincia	Homocigótico	Heterocigótico	Total
Pinar del Río	6	2	8
Habana	33	46	79
Mayabeque	1	1	2
Artemisa	1		1
Matanzas	6	6	12
Villa Clara	4	3	7
Cienfuegos		1	1
Camagüey	3	1	4

Granma	1		1
Holguín	1		1
Guantánamo	1	2	3
Santiago de Cuba	2	0	2
Total	59	62	121

## DISCUSIÓN

La exploración de la variante patológica c.35delG es el proceder de elección recomendado en el algoritmo del estudio genético-molecular de los individuos con pérdida auditiva aislada de severa a profunda, donde hay evidencias de transmisión AR; para tener la certeza de que se trata de una sordera aislada, es imprescindible descartar la presencia de otros signos asociados, que pudieran hacer presumir una forma sindrómica, lo que se logra a través de una valoración clínica integral, en la que es imprescindible la búsqueda intencionada de signos clínicos dismórficos, asociados habitualmente a síndromes que cursan con pérdida auditiva;<sup>(15)</sup> en ello es decisivo el dominio de la nomenclatura fenotípica estandarizada, a través del PEHO (iniciales procedentes del inglés *Phenotype Human Ontology*).<sup>(16)</sup> Por su parte el modo de herencia AR, si bien en su forma clásica es reconocido por la presencia de consanguinidad y hermanos de diferente sexo afectados,<sup>(5,6,7,8)</sup> puede tener una aparición esporádica en familias donde todos sean oyentes.

La variante patogénica c.35delG fue encontrada en este estudio cerca de la quinta parte de todos los casos estudiados, estos resultados indican que pudiera hallarse en una gran proporción en Cuba, como en otras poblaciones humanas de donde incluso proceden -en parte- los ancestros que contribuyeron a la formación de nuestra población.<sup>(17)</sup>

En el estudio psicosocial de las personas con discapacidad, realizado en Cuba en el 2003 se halló entre las provincias con mayor índice de consanguinidad fueron Holguín, Guantánamo, Santiago de Cuba, Granma y Pinar del Río;<sup>(18)</sup> si bien en esta investigación son pocos los casos estudiados de estos sitios, es interesante en ellos exista una mayor proporción de homocigóticos en relación a los heterocigóticos. De forma particular la coincidencia de que los ancestros de los casos de Pinar del Río coincidan en su procedencia de un mismo consejo popular, pudiera estar dada por un fenómeno de efecto fundador hallado por otros investigadores;<sup>(1)</sup> para descartar ello, es necesario realizar otros estudios.

En esta investigación se halló con una proporción similar de homocigóticos y heterocigóticos; a través del proceder empleado fue concluido el diagnóstico de los primeros. Hasta la fecha están descritas 53 variantes patogénicas del gen GJB2 asociadas a sorderas prelinguales no sindrómicas autosómicas recesivas.<sup>(4)</sup> Esta heterogeneidad genética alélica puede explicar los casos de esta investigación en que se halló la mutación c.35delG en heterocigosis, y se traten, por tanto, de heterocigóticos compuestos; para tener la certeza son necesarios otros procedimientos que incluyen la secuenciación del gen GJB2, a través del método Sanger. Otra posibilidad diagnóstica para los casos heterocigóticos es que se trate de una herencia digénica en la que coexista la variante patogénica c.35delG en trans junto a deleciones del gen GJB6, que incluyen las D13S1830 y D13S1834.<sup>(9)</sup>

Este estudio tiene como limitación el hecho de que la mayoría de los casos estudiados fueran de la Habana, territorio con más habitantes del país, y donde radican los principales centros de atención de segundo y tercer nivel del Sistema Nacional de Salud de Cuba, en su condición de capital; pero el número de casos no están en correspondencia a la proporción de la población según provincias,<sup>(19)</sup> se requieren de investigaciones posteriores donde esto se tome en cuenta.

Se concluye que la variante patogénica c.35delG en individuos con sordera prelingual no sindrómica de posible herencia autosómica recesiva se halla en una alta proporción.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pshennikova VG, Teryutin FM, Cherdonova AM, Borisova TV, Solovyev AV, Romanov GP, et al. The GJB2 (Cx26) Gene Variants in Patients with Hearing Impairment in the Baikal Lake Region (Russia). *Genes (Basel)* 2023;14. <https://doi.org/10.3390/genes14051001>.

2. Riza A-L, Alkhzouz C, Farcaş M, Pîrvu A, Miclea D, Mihuş G, et al. Non-Syndromic Hearing Loss in a Romanian Population: Carrier Status and Frequent Variants in the GJB2 Gene. *Genes (Basel)* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/genes14010069>.

3. Posukh OL, Maslova EA, Danilchenko VY, Zytsar MV, Orishchenko KE. Functional Consequences of Pathogenic Variants of the GJB2 Gene (Cx26) Localized in Different Cx26 Domains. *Biomolecules* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/biom13101521>.

4. Deafness Variation Database 2023. <https://deafnessvariationdatabase.org/>.
5. Deafness, autosomal recessive 1A; DFNB1A. MIM Number: # 220290. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® Johns Hopkins University, Baltimore, MD 2022. <https://omim.org/entry/220290>.
6. Yu Y, Zhang J, Zhan Y, Luo G. A novel method for detecting nine hotspot mutations of deafness genes in one tube. *Sci Rep* 2024;14:454. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50928-1>.
7. Aboagye ET, Adadey SM, Wonkam-Tingang E, Amenga-Etego L, Awandare GA, Wonkam A. Global Distribution of Founder Variants Associated with Non-Syndromic Hearing Impairment. *Genes* 2023;14. <https://doi.org/10.3390/genes14020399>.
8. Elsayed O, Al-Shamsi A. Mutation spectrum of non-syndromic hearing loss in the UAE, a retrospective cohort study and literature review. *Mol Genet Genomic Med* 2022;10:e2052. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2052>.
9. Pandya A, O'Brien A, Kavasala M, Bademci G, Tekin M, Arnos KS. Analyses of del(GJB6-D13S1830) and del(GJB6-D13S1834) deletions in a large cohort with hearing loss: Caveats to interpretation of molecular test results in multiplex families. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:e1171. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1171>.
10. Naddafnia H, Noormohammadi Z, Irani S, Salahshoorifar I. Frequency of GJB2 mutations, GJB6-D13S1830 and GJB6-D13S1854 deletions among patients with non-syndromic hearing loss from the central region of Iran. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 2019;7:e00780. <https://doi.org/10.1002/mgg3.780>.
11. Roblejo Balbuena H. Manual de normas y procedimientos. Servicios de genética médica en Cuba. Havana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
12. Nussbaum R L, McInnes R, Willard H. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Eight Edition. Philadelphia: Elsevier; 2015.
13. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215. <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1215>.
14. Storm K, Willocx S, Flothmann K, Van Camp G. Determination of the carrier frequency of the common GJB2 (connexin-26) 35delG mutation in the Belgian population using an easy and reliable screening method. *Hum Mutat* 1999;14:263-6. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1999\)14:3<263::AID-HUMU10>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1999)14:3<263::AID-HUMU10>3.0.CO;2-X).
15. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine JHU (Baltimore MD). Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® 6/2352023. <https://omim.org/>.
16. Gargano MA, Matentzoglou N, Coleman B, Addo-Lartey EB, Anagnostopoulos AV, Anderton J, et al. The Human Phenotype Ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Res* 2023:gkad1005. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1005>.
17. Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G, Melchionda S, Petersen M, Brøndum-Nielsen K, et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG. *Eur J Hum Genet* 2000;8:19-23. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200406>.
18. Grupo central de investigaciones especiales. Por la vida. Estudio psicosocial de las personas con discapacidades y estudio psicopedagógico, social y clínico-genético de las personas con retraso mental en Cuba., Ciudad de la Habana: Casa Editorial Abril; 2003, p. 58-66.
19. Centro de Estudios de Población y Desarrollo. Anuario demográfico de Cuba 2022 Edición julio 2023. Oficina Nacional de Estadísticas e Información de la República de Cuba (ONEI) 2023. <https://www.onei.gob.cu/anuario-demografico-de-cuba-enero-diciembre-2022>.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses relacionados con el estudio.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Estela Morales Peralta, Teresa Collazo Mesa.

*Curación de datos:* Estela Morales Peralta.

*Análisis formal:* Estela Morales Peralta.

*Adquisición de fondos:* Esta investigación no recibió ningún financiamiento externo.

*Investigación:* Estela Morales Peralta, Mercedes Arceo Alvarez, Yadira Hernández Pérez, Yuledmi Perdomo Chacón, Teresa Collazo Mesa.

*Metodología:* Estela Morales Peralta, Mercedes Arceo Alvarez, Yadira Hernández Pérez, Yuledmi Perdomo Chacón, Manuel Gómez Martínez.

*Administración del proyecto:* Estela Morales Peralta.

*Recursos:* Estela Morales Peralta, Teresa Collazo Mesa.

*Software:* Estela Morales Peralta.

*Supervisión:* Estela Morales Peralta.

*Validación:* Estela Morales Peralta, Mercedes Arceo Alvarez, Yadira Hernández, Manuel Gómez Martínez.

*Visualización:* Estela Morales Peralta, Yuledmi Perdomo Chacón.

*Redacción del borrador original:* Estela Morales Peralta.

*Redacción revisión y edición:* Estela Morales Peralta, Teresa Collazo Mesa.