



## **Il deficit di connessina 26 espresso nella funzione cocleare**

Elisabetta Rebecchi, Matteo Garotta, Omar Gatti, Marco Benazzo

*Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Il deficit di connessina 26 espresso nella funzione cocleare***

La connessina 26 appartiene ad una famiglia di proteine coinvolte nella formazione di speciali canali intercellulari per la diffusione di molecole, chiamati *gap junctions*. Questo lavoro si propone di spiegare come una mutazione che porta a un deficit di connessina 26, dia un malfunzionamento dell'orecchio interno e quindi un quadro clinico di sordità neurosensoriali non sindromica. Viene inoltre analizzata l'opportuna terapia ed i suoi risultati.

### ***Connexin 26 mutations expressed in cochlear function***

The connexin 26 belongs to proteins family appointed to form special channels for intercellular communication, called gap junctions. The purpose of this work is to explain how Connexin 26 mutation gives wrong function of the inner ear and then a clinical picture of nonsyndromic sensorineural hearing loss. It also analyzes the suitable management and its outcomes.

---

## **Introduzione**

La connessina 26 è una proteina presente sulla membrana cellulare dove è coinvolta nella formazione delle *gap junction*, giunzioni che mettono in comunicazione cellule contigue permettendo il passaggio di piccole molecole e ioni. Nel 1997 è stato riconosciuto sul braccio lungo del cromosoma 13 il gene che codifica per la connessina 26 che è stato denominato GJB2 (*Gap Junction Protein Beta 2*) [1].

Dalla mutazione di origine ancora sconosciuta, di questo gene possono derivare 2 diverse forme di sordità ereditarie non sindromiche indicate con la sigla DFN, dall'inglese *DeaFNess*; quelle trasmesse con meccanismo autosomico dominante sono identificate dalla lettera A, quelle a trasmissione autosomica recessiva dalla lettera B. In modo specifico parliamo di DFNA3 per le autosomiche dominanti, che si manifesta in modo molto raro, mentre DFNB1 che costituisce circa l'80% dei casi di sordità genetica non sindromica autosomica recessiva in Italia e addirittura il 90% dei casi in Spagna. Quest'ultima mutazione è chiamata anche 35 del G, perchè comporta la perdita di una guanina in posizione 35. Il quadro clinico è caratterizzato da una sordità neurosensoriale bilaterale presente fin dalla nascita, di grado moderato o profondo, con andamento non progressivo [2].

Per effettuare diagnosi è utile l'analisi molecolare del gene in campioni biologici; il test può essere eseguito su prelievo ematico in EDTA (2 ml), liquido amniotico (10 ml), villi coriali (10 ml) e DNA (2 mcg) [2].

## Scopo del lavoro

Lo scopo di questo lavoro è di dimostrare come un'alterazione riguardante il trasporto ionico possa poi dare clinicamente una patologia come la sordità.

## Dimostrazione

All'interno dell'organo dell'udito le *gap junctions* sono localizzate tra le cellule cigliate esterne e le cellule di sostegno. Il riciclo dello ione potassio endolinfatico durante la trasduzione sonora è giunzione-dipendente. L'espressione della connessina 26 nella coclea è indispensabile per la normale funzione dell'orecchio interno. La coclea è un piccolo condotto di 20-30 mm avvolto a spirale per 2 giri e 3/4. L'unione della lamina spirale ossea e della membrana basilare divide la coclea in due sezioni, una inferiore e una superiore. Quella inferiore è detta scala timpanica, quella superiore è scissa dalla membrana di Reissner in due compartimenti: uno superiore più ampio, detto scala vestibolare e uno inferiore più piccolo detto dotto cocleare (Figura 1). Nella scala vestibolare e nella scala timpanica vi è perilinfa che, come il liquido cefalorachidiano, ha una composizione simile ai liquidi extracellulari, con alta concentrazione di ioni sodio. Nel dotto cocleare vi è invece endolinfa che ha una maggior concentrazione di ioni potassio. Nel dotto cocleare sulla membrana basilare appoggia l'organo del Corti che attua la trasduzione dell'energia meccanica vibratoria in energia nervosa. L'organo del Corti è formato da cellule sensoriali sostenute dai pilastri di Corti interni ed esterni che circoscrivono una galleria triangolare. All'interno di essa si trovano circa 3400 cellule acustiche interne con aspetto globoso, mentre, all'esterno della galleria sono disposte su 3 file circa 30.000 cellule acustiche esterne di forma cilindrica allungata [3] (Figura 2 [4]). Pertanto le cellule acustiche si trovano all'interfaccia di due liquidi a composizione diversa. Le estremità apicali delle cellule sensoriali sono immerse nell'endolinfa, il resto è immerso invece nella perilinfa [5]. Quando arriva la stimolazione sonora le cellule cigliate vengono eccitate con il passaggio degli ioni potassio provenienti dall'endolinfa. Questo porta ad una variazione del potenziale di riposo che si trasforma in stimolo elettrico, propagandosi poi alle terminazioni nervose del nervo acustico e quindi ai nuclei del sistema nervoso centrale. Risulta valido anche il processo inverso; infatti terminata la stimolazione sonora, gli ioni potassio vengono poi recuperati dalla perilinfa all'endolinfa [5]. Questo è lo scopo fondamentale che le giunzioni intercellulari rivestono nell'organo dell'udito e che spiega come un loro mutamento porti ad una alterata risposta sensoriale alla stimolazione acustica.

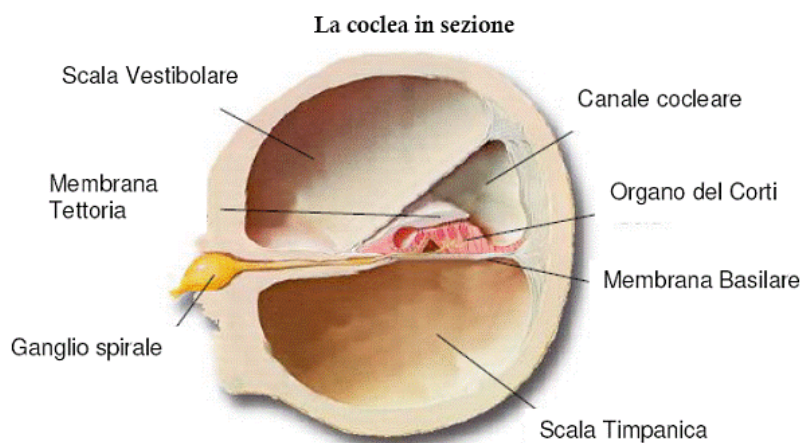
## Quadro clinico e terapia

Il quadro clinico si è detto esser caratterizzato da una sordità neuorosensoriale bilaterale, di grado profondo, presente fin dalla nascita. Per questo tipo di deficit uditivo l'unica terapia è l'impianto cocleare. Questo dispositivo elettronico trasforma l'energia meccanica del suono in impulsi elettrici direttamente trasmessi al nervo acustico.

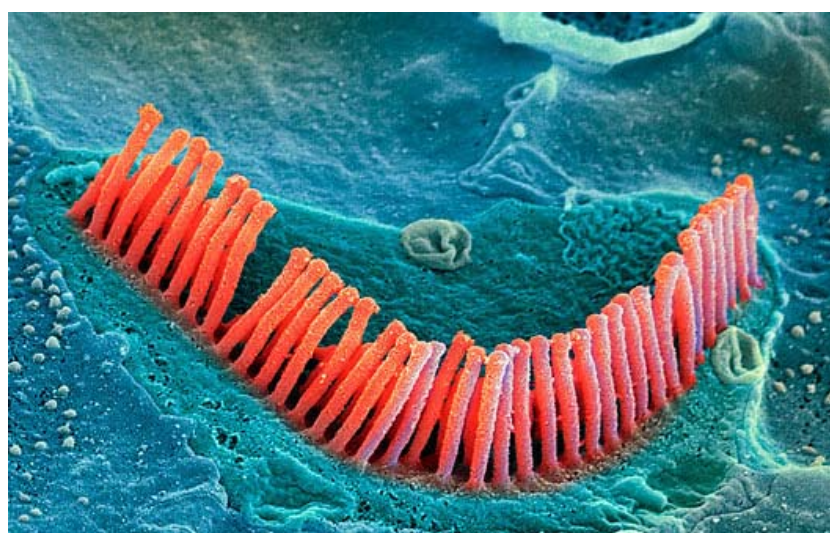
Analizzando la letteratura attualmente presente troviamo un numero esiguo di lavori; ciò è principalmente dovuto alla rarità della patologia. Cullen *et al.*[6] nel 2004 non hanno rilevato alcuna differenza dopo l'impianto nella percezione del parlato in *open-set* dei pazienti con mutazione rispetto

a quelli che presentavano sordità ma non associata a questa mutazione. Connell *et al.*[6] nel 2007 hanno evidenziato che sorprendentemente i pazienti con mutazione ottenevano migliori e più rapidi benefici nei test di linguaggio e comprensione, rispetto ai bambini con sordità neurosensoriali senza mutazione; questi infatti avevano alterazioni strutturali e molecolari più complesse. Questi risultati furono confermati anche da Bauer *et al.*[6] nel 2007 in uno studio di 4 bambini giapponesi omozigoti per GJB2; il livello di percezione del linguaggio post-impianto fu ritenuto migliore che in quelli che non presentavano la mutazione. Le considerazioni che si possono fare, tenendo conto di questi pareri discordanti, sono che non ci si attendono grandi risultati dall'impianto cocleare; la presenza della mutazione non è da considerarsi un indice prognostico negativo ma il margine di miglioramento atteso è sicuramente limitato.

## Tabelle e figure



**Figura 1. Struttura anatomica in sezione di una coclea.**



**Figura 2. Scansione al microscopio elettronico (SEM Coloured scanning electron micrograph) delle stereocilia delle cellule acustiche [4].**

**Bibliografia**

1. Smith RJH, Hildebrand MS, Van Camp G et al. Deafnes and Hereditary Hearing Loss Overview. *GeneReviews*, Seattle 2010.
2. <<www.laboratorigenoma.eu>>
3. Rossi G. Malattie dell' orecchio. In: Trattato di otorinolaringoiatria. *Edizioni Minerva Medica*, Torino 2004.
4. <<www.sciencephoto.com>>
5. <<www.sordita.it>>
6. Vivero RJ, Fan K, Angeli S et al. Cochlear implantation in common forms of genetic deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(10):1107-1112.