

Estudo do gene *KCNE1* em pacientes com Doença de Ménière

Diego M. Alves (IC), Edi Sartorato (PQ), Sueli Costa (PQ), Nadya Adamov (PG), Karen Lopes (PG).

Resumo

A Doença de Ménière (DM) é caracterizada por vertigem, zumbido, perda auditiva e plenitude auricular, conjunto de sintomas causados pelo aumento do volume da endolinfa presente no labirinto. Neste estudo, pretendeu-se verificar se a ocorrência de alterações no gene *KCNE1*, codificador da proteína responsável pela homeostase da endolinfa, estão associadas à DM. Utilizando a técnica de sequenciamento foram detectadas três alterações. O SNP rs1805127 apresentou associação com a presença de nefropatia.

Palavras Chave: Doença de Ménière, gene *KCNE1*, homeostase.

Introdução

A Doença de Ménière (DM) é caracterizada por vertigem, zumbido, perda auditiva e plenitude auricular, sintomas causados pelo aumento do volume da endolinfa, presente no labirinto da orelha interna. A DM tem etiologia desconhecida, mas alterações em alguns genes envolvidos na homeostase da endolinfa podem estar associadas com a doença. Uma vez que a literatura científica pouco apresenta a respeito do tema, o objetivo deste trabalho consiste em verificar se alterações ocorridas no gene *KCNE1* podem estar associadas a DM. Foram estudados 30 pacientes com diagnóstico clínico da DM, selecionados no ambulatório de Otorrinolaringologia da UNIFESP e submetidos a exames clínicos, otorrinolaringológicos e complementares.

Resultados e Discussão

No éxon 1 do gene *KCNE1*, analisado pela técnica de sequenciamento de DNA, foram encontrados os polimorfismos de nucleotídeo simples (SNPs) rs1805127 (c.112A>G), rs1805128 (c.253G>A) e rs17173510 (c.84G>A) e uma mutação *missense*, a N75H (c.223A>C). A alteração c.112A>G, encontrada em heterozigose, provoca a substituição do aminoácido serina por glicina no códon 38 da proteína. Enquanto a alteração c.253G>A substitui o aminoácido Ácido Aspártico por Asparagina no códon 85 e a alteração c.84G>A nada altera. Um paciente também apresentou a alteração c.223A>C, em heterozigose, caracterizada pela substituição da Asparagina por Histidina no códon 75 da proteína (N75H).

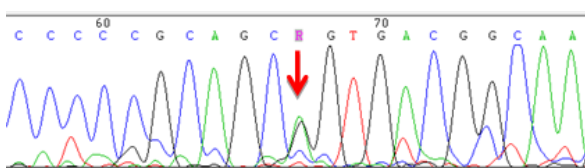


Figura 1. Eletroferograma indicando a alteração c.112A>G em heterozigose, no gene *KCNE1*.

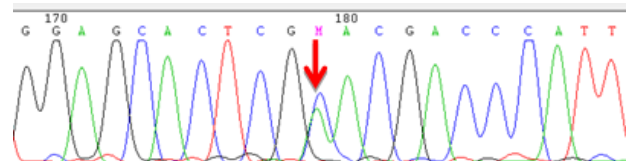


Figura 2. Eletroferograma indicando a mutação c.223A>C em heterozigose, no gene *KCNE1*.

A mutação N75H ainda não foi descrita na literatura. Essa alteração não foi detectada na testagem controle e requer estudos para comprovação do seu possível valor patogênico e envolvimento na DM. Embora o SNP rs1805127 tenha sido associado com aumento de suscetibilidade à DM, nossos resultados não confirmaram tal associação e foram similares aos obtidos por Campbell et al. (2010) e Hietikko et al. (2012). Entretanto, as análises dos parâmetros clínicos indicaram associação com a presença de comorbidade nefropatia na amostra estudada. Para os SNPs rs1805128 e rs17173510 não foram encontradas evidências estatísticas de associação entre essas alterações e a DM.

Conclusões

Foram detectados os SNPs rs1805127, rs1805128 e rs17173510 no gene *KCNE1*, mas estaticamente não foi encontrada qualquer associação das alterações com a DM. Entretanto, o SNP rs1805127 apresentou associação de comorbidade nefropatia. Também foi detectada a mutação N75H, ainda não relatada na literatura.

Agradecimentos

ProFIS, SAE/UNICAMP e CBMEG.

¹ HIETIKKO, E. et al. A replication study on proposed candidate genes in Ménière's disease, and a review of the current status of genetic studies. *International journal of audiology*, v. 51, n. 11, p. 841–5, nov. 2012.

² CAMPBELL, C. A. et al. Polymorphisms in *KCNE1* or *KCNE3* are not associated with Ménière disease in the Caucasian population. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 152A, n. 1, p. 67–74, 23 jan. 2010.