

## ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE NOVAS VARIANTES NO GENE USH2A (RESPONSÁVEL PELA SÍNDROME DE USHER TIPO II) EM UMA AMOSTRA DE INDIVÍDUOS OUVINTES

Débora V.A. Soares\*, Emillyn C.M. Oliveira\*, Giselle B. Bortoletto, Matheus T. Galeni, Nadya S.M. Adamov, Edi Lúcia Sartorato.

### Resumo

A Síndrome de Usher é uma doença autossômica recessiva que está relacionada à deficiências neurosensoriais hereditárias. Alterações no gene USH2A estão fortemente relacionadas com a síndrome. O objetivo deste trabalho foi analisar 20 pacientes controles para as variantes p.E4034\*, p.L4406P e p.F1732S, que estão localizadas no domínio FN3 (Fibronectin type III) do gene USH2A. Não foram encontrados nenhuma das variantes nos indivíduos controles. Com isso, é possível que as variantes p.E4034\*, p.L4406P e p.F1732S possam estar relacionadas com a síndrome.

**Palavras-chave:** Usher, genética humana e surdez

### Introdução

A síndrome de Usher é uma doença autossômica recessiva em que ocorre a associação de deficiências neurosensoriais hereditárias, com perda auditiva, parcial ou total, e diminuição progressiva da visão decorrente da degeneração das células fotorreceptoras da retina, os cones e bastonetes, denominada de retinose pigmentar. Nesta doença, os bastonetes são as primeiras células a serem afetadas, levando à cegueira noturna. A frequência é estimada em 3 a 6,2 para cada 100.000 (Keats & Corey, 1999; Spandau & Rohrschneider, 2002; Sadeghi et al. 2004). Em indivíduos entre 30 a 40 anos a frequência é de 1 a cada 10.000 (Hope et al. 1997), e é responsável por aproximadamente 50% dos indivíduos que apresentam surdez e cegueira (Vernon, 1969).

**Tabela 1:** Identificação dos tipos da Síndrome de Usher

Manifestação Clínica	Usher tipo I	Usher tipo II	Usher tipo III
Perda auditiva	Severa e profunda	Moderada e severa	Profunda
Função vestibular	Alterada	Normal	Variável
Retinose pigmentar	Antes da puberdade	Durante ou depois da puberdade	Variável

(AraujoFernandez\_JhonathanAngel\_M)

As alterações p.E4034\*, p.L4406P e p.F1732S estão localizadas no gene USH2A, que é o gene mais associado à Síndrome de Usher tipo II. O gene USH2A codifica a proteína usherina, que é expressa nas células ciliadas da cóclea e na retina. (Huang et al. 2002; Eudy et al. 1998)

O objetivo do trabalho foi estabelecer a frequência das variantes p.E4034\*, p.F1732S e p.L4406P em uma amostra de indivíduos ouvintes.

interação célula-célula. A variante p.F1732S está no éxon 26 onde ocorre a troca de uma fenilalanina por uma serina no códon 1732. Estudos *in silico* indicam que essa variante é danosa à proteína. Já a variante p.E4034\* está localizada no éxon 62 que é responsável pelo domínio PDZ, a formação do citoesqueleto e a interação entre proteínas. Quando a alteração ocorre perde-se o domínio e as relações entre proteínas. Por fim, a variante p.L4406P, que se encontra no éxon 63, e resulta na substituição do aminoácido leucina por protina no códon 4406. E estudos *in silico* sugerem que a variante também é danosa à proteína. (Araújo. J. F., 2017)

### Conclusões

- As variantes p.E4034\*, p.L4406P e p.F1732S não foram encontradas no grupo de indivíduos ouvintes.

- Possivelmente estas variantes estejam relacionadas com a síndrome de Usher tipo II.

### Agradecimentos



### Referências:

- Huang D, Eudy JD, Uzvolgyi E, Davis JR, Talmadge CB, Pretto D, et al. Identification of the mouse and rat orthologs of the gene mutated in Usher syndrome type IIA and the cellular source of USH2A mRNA in retina, a target tissue of the disease. *Genomics*. 2002; 80: 195–203.
- Eudy JD, Weston MD, Yao S, Hoover DM, Rehm HL, Ma-Edmons M, et al. Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type IIA. *Science*. 1998;280:1753–1757.
- AMF, J Identificação e caracterização dos genes associados com a síndrome de Usher. Dissertação (mestrado em genética médica) - faculdade de ciências medicas, universidade estadual de Campinas, 2017.

### Resultados e Discussão

Foram analisados 20 pacientes controles para a Síndrome de Usher. O rastreamento das variantes foi feito através do Sequenciamento Automático de Sanger. Em nenhum dos pacientes foram encontradas as alterações propostas neste trabalho.

As variantes p.F1732S, p.E4034\* e p.L4406P estão localizadas no domínio FN3 (*Fibronectin type III*) do gene USH2A. Este é um domínio altamente conservado e é responsável pela formação da matriz extracelular e pela