

Variantes genéticas en pacientes con tinnitus severo

El tinnitus o acúfeno es la percepción de ruido en ausencia de una estimulación acústica externa y se ha asociado con diferentes enfermedades audiológicas y psiquiátricas. Más del 15% de la población mundial lo informa, sin embargo, es considerado un trastorno cuando se asocia con angustia emocional, disfunción cognitiva y/o excitación autónoma, lo que lleva a cambios de comportamiento y discapacidad funcional. El principal factor de riesgo del tinnitus es la pérdida de audición, pero a menudo se asocia con otras afecciones, como hiperacusia, ansiedad, depresión, hipertensión, insomnio o migraña; así como pacientes con enfermedad de Ménière describen el tinnitus persistente como el síntoma más molesto. El 1% de la población experimenta tinnitus severo que perturba la calidad de vida y tiene una heredabilidad significativa. Se desconoce la evidencia de una contribución genética al tinnitus severo, por lo que un estudio recientemente publicado tuvo como objetivo identificar variantes raras en genes sinápticos mediante la secuenciación del exoma en dichos pacientes. Para este estudio de fenotipo extremo, se utilizaron tres cohortes diferentes. La versión en español del cuestionario Tinnitus Handicap Inventory se utilizó para evaluar la gravedad del tinnitus y el impacto funcional en la vida diaria. Se encontró un enriquecimiento de variantes raras en 24 genes sinápticos en una cohorte española, siendo los más significativos PRUNE2, AKAP9, SORBS1, ITGAX, ANK2, KIF20B y TSC2 ($p < 2E -04$), cuando se compararon con conjuntos de datos de referencia. Esta carga se replicó para el gen ANK2 en una cohorte sueca con 97 individuos con tinnitus y en un subconjunto de 34 pacientes suecos con tinnitus severo para los genes ANK2, AKAP9 y TSC2 ($p < 2E -02$). Sin embargo, estas asociaciones no fueron significativas en una tercera cohorte de 701 individuos con epilepsia sin tinnitus. La ontología genética y los análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes revelaron varias vías y procesos biológicos involucrados en el tinnitus severo, incluido el tráfico de membranas y la unión de proteínas citoesqueléticas en las neuronas.

En conclusión, una carga de variantes raras en ANK2, AKAP9 y TSC2 se asocia con tinnitus severo. ANK2, codifica una proteína de andamiaje del citoesqueleto que coordina el ensamblaje de varias proteínas, impulsa la ramificación axonal e influye en la conectividad en las neuronas. En el futuro, el estudio de los acúfenos severos en diferentes enfermedades podría conducir a identificar los mecanismos moleculares, el diagnóstico precoz y la aplicación de nuevos fármacos para su tratamiento.

Bibliografía

Sana Amanat et al. Burden of rare variants in synaptic genes in patients with severe tinnitus: An exome based extreme phenotype study. EBioMedicine 66 (2021) 103309.

[https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(21\)00102-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00102-X/fulltext)