



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

Morales Ortiz, Lisbeth; Gelvez Moyano, Nancy; Urrego, Luisa Fernanda; Leiva, María Fernanda;
Olarte, Margarita; Tamayo Fernández, Marta L.
Frecuencia de la mutación p.Q829X del gen Otoferlina (otof) en población colombiana con sordera no
sindrómica
Universitas Médica, vol. 53, núm. 2, abril-junio, 2012, pp. 144-153
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231024382004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia de la mutación p.Q829X del gen Otoferlina (OTOF) en población colombiana con sordera no sindrómica*

LISBETH MORALES ORTIZ¹
NANCY GELVEZ MOYANO¹
LUISA FERNANDA URREGO¹
MARÍA FERNANDA LEIVA²
MARGARITA OLARTE¹
MARTA L. TAMAYO FERNÁNDEZ³

Resumen

Introducción: Las pérdidas auditivas son heredables en un 50-60% de los casos. Dentro de estas, las sorderas no sindrómicas predominan y se han descrito más de 40 genes asociados. Uno de los más frecuentemente implicados es el gen de Otoferlina (OTOF).

Objetivo: Determinar la frecuencia de la mutación p.Q829X en el gen OTOF en 649 individuos colombianos con sordera no sindrómica.

Materiales y métodos: Se seleccionó una población de 649 individuos para realizar la búsqueda de la mutación p.Q829X por medio de la técnica PCR-RFLP.

Resultados: Se identificaron 12 individuos con la mutación p.Q829X (12/649), que corresponden a una frecuencia del 1,8%.

Conclusiones: La mutación p.Q829X es la más frecuente en el gen OTOF, y la tercera luego de las mutaciones S199F y 35delG en el gen GJB2, causantes de sordera en

* Entidad responsable: Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Entidades financiadoras: Colciencias e Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

- 1 MSc. Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- 2 Bióloga. Miembro del Grupo BIOGEN, Universidad de Santander, seccional Cúcuta, Norte de Santander, Colombia.
- 3 Médica. MSc. Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Fundación Oftalmológica Nacional (FON).

la población analizada. Se observó variabilidad en el grado de pérdida auditiva en los individuos homocigotos para la mutación y presencia de neuropatía auditiva en el 62,5% de estos casos.

Palabras clave: genética humana, mutación, pérdida auditiva sensorineural, pruebas genéticas, sordera.

Title

Frequency of p.Q829X Mutation in Otoferlin Gene in Colombian Population with non Syndromic Deafness

Abstract

Introduction: Hearing loss is 50-60 % heritable. Among this, non-syndromic hearing loss is predominant and more than 40 genes have been reported. One of the most frequently involved is OTOF gene.

Objective: To identify the frequency of mutation p.Q829X in OTOF gene, in 649 Colombian individuals with non-syndromic deafness.

Materials and Methods: A total of 649 individuals were selected and screened for p.Q829X mutation using PCR-RFLP analysis.

Results: p.Q829X mutation was identified in 12 deaf individuals (12/649) corresponding to a frequency of 1,8%.

Conclusions: p.Q829X mutation is the most common in OTOF gene, and the third cause after S199F and 35delG mutations in GJB2 gene, of deafness in the analyzed population. Variability is observed in the degree of hearing loss in individuals homozygous for the mutation and auditory neuropathy is present in 62,5% of these cases.

Key words: human genetic, mutation, sensorineural hearing loss, genetic testing, deafness.

Introducción

La pérdida auditiva es un trastorno sensorial común[1]. En el mundo, los reportes muestran una incidencia en la sordera genética de 1 en 1000 a 2000 recién nacidos[2]. En países desarrollados, aproximadamente el 50% de las sorderas son atribuidas a una causa genética y la mayoría son de tipo no sindrómico, con un mecanismo de herencia autosómico recesivo[3-5].

La sordera no sindrómica es altamente heterogénea[6]. Se han descrito más de 40 genes implicados (<http://hereditaryhearingloss.org>). El gen de Otoferlina (OTOF) está localizado en el brazo corto del cromosoma 2 (2p23.1), en el locus DFNB9 y codifica para una proteína conocida como Otoferlina. Está constituido por 48 exones, que sufren fenómenos de *splicing* alternativo, combinados con varios sitios de inicio en la traducción de la proteína. Las isoformas expresadas en el sistema auditivo central (sistema nervioso central) presentan 47 exones (con su codón *stop* respectivo) sin traducción de su exón 48. La isoforma expresada en células ciliadas de la cóclea traduce el exón 48 y provee a la proteína de región C-terminal[7].

La mutación p.Q829X, ubicada en el exón 22 del gen OTOF, se ha descrito como la tercera mutación más frecuente

en población española con sordera no sindrómica, luego de las mutaciones en el gen GJB2, que ocupan un 50% del total de sorderas no sindrómicas genéticas[8].

La proteína otoferlina pertenece a la familia de las proteínas citosólicas de anclaje, se expresa en la cóclea, en el vestíbulo y en el cerebro[7, 9]. Se ubica cerca a las vesículas sinápticas y a la membrana plasmática de las células ciliadas externas e internas del oído interno. Además de expresarse en la membrana, se expresa en el polo apical de células ciliadas internas, específicamente en el Cis-Golgi del sistema de Golgi y en endosoma temprano. En este último parece cumplir con funciones de reciclaje constante. Por otro lado, la Otoferlina se expresa en las células ciliadas externas en el polo basal. Su función, al parecer, está en el proceso de exocitosis celular y de interacción con fosfolípidos y otras proteínas. Por esta razón, estudios enfocados en la caracterización proteica han formulado la hipótesis acerca del papel que desempeña la Otoferlina en las uniones moleculares a través de puentes de calcio en vesículas sinápticas, pues esta proteína es un componente de la gran maquinaria presináptica de las células ciliadas[7, 9, 10].

Las mutaciones en el gen OTOF se han relacionado con sorderas no sindrómicas de tipo profundo. Este tipo

de sordera es detectable con una audiometría tonal, examen con el que es posible clasificar la pérdida auditiva del individuo, pero no permite definir con certeza el nivel estructural-anatómico afectado. Para determinarlo son necesarios exámenes de emisiones otoacústicas (OAE) y potenciales evocados de tallo cerebral (ABR). En cuanto al tipo de daño presente, si bien se han descrito individuos afectados por mutaciones en el gen OTOF que presentan alteración coclear, la mayoría parece presentar neuropatía auditiva[11-14].

En Colombia, los estudios de Tamayo y cols. demostraron que un 35% de las sorderas eran de origen genético[15, 16]. Los mismos autores establecieron significativas frecuencias de mutaciones en genes que codifican para conexinas (GJB2). Así, en un estudio en población con sordera no sindrómica institucionalizada se identificó la mutación S199F en un 17,9% de los casos estudiados; seguida por la 35delG, en un 17,0%, y la 167delT, en un 0,4%[17].

Hasta el momento no se habían reportado estudios genéticos en el gen OTOF en población colombiana. El objetivo de nuestra investigación fue establecer la frecuencia de la mutación p.Q829X en 649 individuos colombianos con sordera no sindrómica, seleccionados en todo el territorio nacional. Según reportes en población español-

la, esta mutación ocupa el tercer lugar en frecuencia luego de las mutaciones 35delG en el gen GJB2, y del (GJB6-D13S1830) en el gen GJB6. Estas mutaciones se han reportado en un 28-63% de afectados con la 35delG en población europea y 5,9-9,7% de afectados con la mutación del (GJB6-D13S1830) [18-21].

Materiales y métodos

Población

La población objeto de estudio estuvo compuesta por 649 individuos con diagnóstico de sordera no sindrómica, evaluados previamente en visitas a instituciones de las principales ciudades del país entre 2002 y 2007. Esta población cuenta con una completa valoración oftalmológica, audiológica y genética. En los estudios previos ya se había secuenciado el gen GJB2 y se habían tamizado las dos delecciones reportadas en el gen GJB6. A estos 649 individuos con sordera no sindrómica se les realizó búsqueda de la mutación p.Q829X.

Toma de muestra

Previo firma del consentimiento informado, se tomó una muestra de 10 ml de sangre periférica a cada individuo participante. Se realizó la extracción de ADN por medio de la técnica fenol-cloroformo.

Análisis moleculares

Una vez obtenido el ADN, para amplificar el exón 22 del gen OTOF, se llevó a cabo una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Con este fin se utilizaron los oligonucleótidos: directo 5' gcccgagctgtgtcccccagttg 3' e indirecto 5' agcctcctgattgagccccctgat 3'. Las ampliificaciones se realizaron en el termociclador BIO-RAD Icyler. Las condiciones de amplificación fueron: denaturación inicial de 95°C por 3 min, 30 ciclos de 95°C por 30 s, 67°C por 30 s y 72°C por 15 s. Elongación final a 72°C por 7 min.

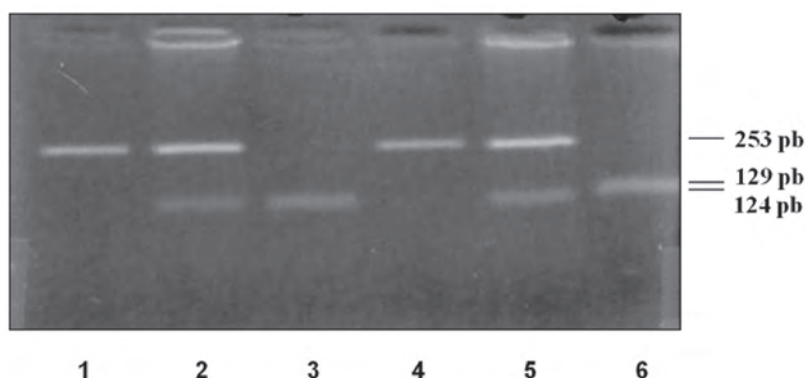
La búsqueda de la mutación p.Q829X se realizó mediante la técnica de PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*). Se utilizó la enzima BfaI (BioLabs), cuya secuencia de reconocimiento es C[^]TAG. El producto de amplificación tiene un tamaño de 253 pb. Con la mutación se gana un sitio de restricción para la enzima BfaI y se generan fragmentos de 129 pb y 124 pb. El protocolo utilizado para la digestión del producto de amplificación fue el producto amplificado (5 µl), agua (7 µl), buffer NE-4 (10X) (1,5 µl) y enzima (1,5 µl), para un volumen final de 15 µl. La digestión se realizó a 35°C durante 12 h. Los productos de digestión se corrieron en gel de agarosa SeaKem-NuSieve 3:1 al 3%. El gel fue teñido con bromuro de etidio para su visualización en luz ultravioleta.

Resultados

Mediante el análisis de PCR-RFLP se identificaron 12 individuos con la mutación p.Q829X (12/649), que corresponde a una frecuencia del 1,8%. De estos individuos, 8 presentaron la mutación en estado homocigoto y 4 en estado heterocigoto. De los 4 indivi-

duos heterocigotos, en uno de ellos se completó su genotipo, ya que era heterocigoto para la mutación M34T en el gen GJB2. Así, con la búsqueda de esta mutación se *genotipificaron* en total 9 individuos. En la figura 1 se observa un gel con los patrones característicos de esta mutación, según el análisis de PCR-RFLP.

Figura 1. Análisis de PCR-RFLP para la mutación p.Q829X



Nota. Carril 1 y 4: producto amplificado mediante PCR e individuo negativo para la mutación p.Q829X, respectivamente. Carriles 2 y 5: individuos heterocigotos para la mutación p.Q829X. Carriles 3 y 6: individuos homocigotos para la mutación p.Q829X.

En cuanto a los aspectos fenotípicos de los 8 casos homocigotos para la mutación p.Q829X, se observó que 3 fueron casos únicos de sordera (3/8), con una frecuencia del 37,5%, y 5 fueron casos con sordera de tipo familiar (5/8), con una frecuencia del 62,5%. Otro aspecto para resaltar de este grupo de 8 propósitos homocigotos para p.Q829X es el grado de severidad de la sordera. De los

propósitos, 4 presentaron hipoacusia sensorial profunda bilateral, y otros 4, algún tipo de hipoacusia diferente: una de tipo sensorial progresiva bilateral, otra severa a profunda bilateral, una asimétrica severa en el oído derecho/profunda en oído izquierdo y otra severa bilateral.

En este grupo las sorderas variaron de severas a profundas. Finalmente, se

realizó un diagnóstico etiológico de la hipoacusia, en los individuos homocigotos para p.Q829X, mediante exámenes AOE y ABR. La neuropatía auditiva fue causal de 5 casos de sordera (5/8) con una frecuencia del 62,5%, mientras

que la alteración coclear fue definida en 3 propósitos (3/8), para una frecuencia del 37,5%. En la tabla 1 se describe el fenotipo genético y auditivo presente en cada uno de los 8 casos homocigotos para la mutación p.Q829X.

Tabla 1. Fenotipo en individuos homocigotos para la p.Q829X

Código	Genotipo	Tipo de sordera	Consanguinidad familiar	Severidad de la sordera	Diagnóstico auditivo etiológico
6NS1	p.[Q829X]+p.[Q829X]	Familiar	Sí	Profunda bilateral	Neuropatía auditiva
13NS1	p.[Q829X]+p.[Q829X]	Única	Sí	Progresiva bilateral	Alteración coclear
98NS1	p.[Q829X]+p.[Q829X]	Familiar	No	Severa a profunda bilateral	Neuropatía auditiva
137NS1	p.[Q829X]+p.[Q829X]	Familiar	Sí	Asimétrica: OD: severa OI: profunda	Alteración coclear
205NS1	p.[Q829X]+p.[Q829X]	Única	No	Profunda bilateral	Neuropatía auditiva
242NS1	p.[Q829X]+p.[Q829X]	Familiar	No	Severa bilateral	Alteración coclear
265NS1	p.[Q829X]+p.[Q829X]	Única	No	Profunda bilateral	Neuropatía auditiva
384NS1	p.[Q829X]+p.[Q829X]	Familiar	Sí	Profunda bilateral	Neuropatía auditiva

Discusión

Mutaciones en el gen OTOF son responsables del 3,5% de las sorderas no sindrómicas en población española[8, 11, 22] y del 2,3% en países de Oriente, como Pakistán, entre otras poblaciones[23]. El gen OTOF es el tercero más frecuentemente asociado a la etiología de las sorderas no sindrómicas, después de

GJB2 y GJB6 y, por lo tanto, su estudio toma una especial relevancia.

Este es el primer reporte sobre el gen OTOF en población colombiana, de la cual se determinó una frecuencia del 1,8% de la mutación p.Q829X en la población con sordera no sindrómica analizada. Este dato resulta menor al reportado en población española, don-

de su frecuencia es cercana al 3% [11, 22, 24].

Con los resultados obtenidos hasta el momento, la mutación p.Q829X es la tercera en frecuencia después de las mutaciones p.S199F (17,9%) y c.35delG (17,0%) en el gen GJB2, según lo reportado por nuestro grupo en estudios previos en esta población. Estas tres mutaciones deben ser propuestas en el panel diagnóstico de las sorderas en Colombia.

En cuanto a los hallazgos fenotípicos de los ocho individuos homocigotos para la mutación p.Q829X, es interesante comparar nuestros resultados con otras poblaciones. En nuestro estudio, tres fueron casos únicos de sordera (37,5%) y cinco familiares (62,5%). En este aspecto, nuestros propósitos parecen comportarse de manera diferente a la población española y a la cubana, en las que predominan los casos únicos de sorderas según reporte de Del Castillo y cols., en un estudio con once individuos con la mutación p.Q829X [11, 22, 25, 26].

Esta predominancia de sordera familiar en la población estudiada sugiere la búsqueda de la mutación p.Q829X en los casos familiares de sordera no sindrómica que asistan a consulta genética. En cuanto al grado de severidad de la sordera, en el grupo de ocho propósitos homocigotos para p.Q829X fue claro que si bien cuatro propósitos presentaron hipoacusia sensorial profunda

bilateral, los otros cuatro presentaron variados grados de hipoacusia. Esto resulta diferente a lo reportado en la población española por Rodríguez y cols., quienes reportan especial “homogeneidad”, ya que todos los individuos positivos para cualquier mutación en OTOF expresaron exclusivamente sordera profunda bilateral [11, 22, 27].

En cuanto al diagnóstico etiológico de la hipoacusia en los individuos homocigotos para p.Q829X, llama la atención que la neuropatía auditiva fuera causal del 62,5%; mientras que la alteración coclear, del 37,5%. Este dato contrasta ligeramente con lo reportado en algunos estudios en población española y turca, donde se describe un fenotipo de neuropatía auditiva en todos los casos con mutación en ambos alelos en el gen OTOF [11, 12, 24]. Entre tanto, nuestra población se comporta más similar a lo reportado en un estudio de Rodríguez y cols. en población argentina, en el que se reporta neuropatía auditiva en el 77% de los casos. Este estudio reafirma el concepto de que la correlación genotipo-fenotipo puede variar entre poblaciones [11, 22, 24, 28, 29].

En resumen, la mutación p.Q829X debe ser incluida en el panel diagnóstico mutacional para el diagnóstico de la sordera no sindrómica en población colombiana, con el que se busca implementar el diagnóstico temprano de este

tipo de sordera mediante pruebas moleculares y correlación fenotipo-genotipo.

Agradecimientos

A Colciencias, por la financiación del proyecto *Análisis de mutaciones en el gen de la Otoferlina (OTOF) en población sorda colombiana: estudio para definición de una propuesta diagnóstica* (código 120334319246, contrato 339-2006); a la doctora Greizy López, PhD, por la colaboración en la revisión del manuscrito; a los doctores Silvia Flórez, David Medina, Francisco Rodríguez, Ricardo Infante y Clara Varón, por las valoraciones oftalmológicas en las pasadas evaluaciones clínicas de la población analizada; a la Pontificia Universidad Javeriana, al Instituto de Genética Humana, al Hospital Universitario San Ignacio y a la Fundación Oftalmológica Nacional, y especial reconocimiento a los colegios e instituciones, a los pacientes y a las familias que participaron en nuestro estudio nacional de sorderas.

Bibliografía

1. Cohen MM, Gorlin RJ. Epidemiology, etiology, and genetic patterns. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM, eds. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. Oxford: Oxford University Press. 1995;9-21.
2. Kochhar A, Hildebrand MS, Smith RJ. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med*. 2007 Jul;9(7):393-408.
3. Houseman MJ, Jackson AP, Al-Gazali LI, Badin RA, Roberts E, Mueller RF. A novel mutation in a family with non-syndromic sensorineural hearing loss that disrupts the newly characterised OTOF long isoforms. *J Med Genet*. 2001 Aug;38(8):E25.
4. Hutchin T, Coy NN, Conlon H, Telford E, Bromelow K, Blaydon D *et al*. Assessment of the genetic causes of recessive childhood non-syndromic deafness in the UK - implications for genetic testing. *Clin Genet*. 2005 Dec;68(6):506-12.
5. Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am J Med Genet*. 1993 Jun 15;46(5):486-91.
6. Chaib H, Place C, Salem N, Chardenoux S, Vincent C, Weissenbach J *et al*. A gene responsible for a sensorineural nonsyndromic recessive deafness maps to chromosome 2p22-23. *Hum Mol Genet*. 1996 Jan;5(1):155-8.
7. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, El-Amraoui A, Mustapha M, Salem N *et al*. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet*. 1999 Apr;21(4):363-9.
8. Migliosi V, Modamio-Hoybjør S, Moreno-Pelayo MA, Rodríguez-Ballesteros M, Villamar M, Telleria D *et al*. Q829X, a novel mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF), is frequently found in Spanish patients with prelingual non-syndromic hearing loss. *J Med Genet*. 2002 Jul;39(7):502-6.
9. Roux I, Safieddine S, Nouvian R, Grati M, Simmler MC, Bahloul A *et al*. Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the audi-

- tory ribbon synapse. *Cell*. 2006 Oct 20;127(2):277-89.
10. Mirghomizadeh F, Pfister M, Apaydin F, Petit C, Kupka S, Pusch CM *et al*. Substitutions in the conserved C2C domain of otoferlin cause DFNB9, a form of non-syndromic autosomal recessive deafness. *Neurobiol Dis*. 2002 Jul;10(2):157-64.
 11. Rodríguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martín Y, Moreno-Pelayo MA, Morera C, Prieto F *et al*. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF). *Hum Mutat*. 2003 Dec;22(6):451-6.
 12. Varga R, Kelley PM, Keats BJ, Starr A, Leal SM, Cohn E *et al*. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet*. 2003 Jan;40(1):45-50.
 13. Kapadia S, Lutman ME. Are normal hearing thresholds a sufficient condition for click-evoked otoacoustic emissions? *J Acoust Soc Am*. 1997 Jun;101(6):3566-7.
 14. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am*. 1978 Nov;64(5):1386-91.
 15. Lattig MC, Gélvez N, Plaza SL, Tamayo G, Uribe JI, Salvatierra I *et al*. Deafness on the island of Providencia - Colombia: different etiology, different genetic counseling. *Genet Couns*. 2008;19(4):403-12.
 16. Tamayo ML, Lattig MC, Plaza SL, Tamayo G, Uribe JI, Bernal JE. Confluencia de sordera no-sindrómica autosómica recesiva y síndrome de Waardenburg en la isla de Providencia-Colombia. *Universitas Médica*. 1998;39(2):39-43.
 17. Tamayo ML, Olarte M, Gélvez N, Gómez M, Frías JL, Bernal JE *et al*. Molecular studies in the GJB2 gene (Cx26) among a deaf population from Bogota, Colombia: results of a screening program. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Jan;73(1):97-101.
 18. Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR *et al*. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum Mol Genet*. 1997 Nov;6(12):2173-7.
 19. Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, *et al*. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. *Am J Hum Genet*. 1998 Apr;62(4):792-9.
 20. Rabionet R, Zelante L, López-Bigas N, D'Agruma L, Melchionda S, Restagno G *et al*. Molecular basis of childhood deafness resulting from mutations in the GJB2 (connexin 26) gene. *Hum Genet*. 2000 Jan;106(1):40-4.
 21. Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Brownstein Z, Marlin S, Adina Q *et al*. Prevalence and evolutionary origins of the del(GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing-impaired subjects: a multicenter study. *Am J Hum Genet*. 2003 Dec;73(6):1452-8.
 22. Rodríguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M, Villamar M, Morera C, Santarelli R *et al*. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum Mutat*. 2008 Jun;29(6):823-31.
 23. Choi BY, Ahmed ZM, Riazuddin S, Bhinder MA, Shahzad M, Husnain T *et al*. Identities and frequencies of mutations of the otoferlin gene (OTOF) causing

- DFNB9 deafness in Pakistan. *Clin Genet*. 2009 Mar;75(3):237-43.
24. del Castillo FJ, Rodríguez-Ballesteros M, Álvarez A, Hutchin T, Leonardi E, de Oliveira CA *et al*. A novel deletion involving the connexin-30 gene, del(GJB6-d13s1854), found in trans with mutations in the GJB2 gene (connexin-26) in subjects with DFNB1 non-syndromic hearing impairment. *J Med Genet*. 2005 Jul;42(7):588-94.
 25. Schug N, Braig C, Zimmermann U, Engel J, Winter H, Ruth P *et al*. Differential expression of otoferlin in brain, vestibular system, immature and mature cochlea of the rat. *Eur J Neurosci*. 2006 Dec;24(12):3372-80.
 26. Putcha GV, Bejjani BA, Bleoo S, Booker JK, Carey JC, Carson N, *et al*. A multicenter study of the frequency and distribution of GJB2 and GJB6 mutations in a large North American cohort. *Genet Med*. 2007 Jul;9(7):413-26.
 27. Longo-Guess C, Gagnon LH, Bergstrom DE, Johnson KR. A missense mutation in the conserved C2B domain of otoferlin causes deafness in a new mouse model of DFNB9. *Hear Res*. 2007 Dec;234(1-2):21-8.
 28. Gallo-Terán J, Megia López R, Morales-Angulo C, del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Mazón Gutiérrez A *et al*. Evaluation of a family with sensorineural hearing loss due to the Q829X mutation in the OTOF gene. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2004 Mar;55(3):120-5.
 29. Tekin M, Akcayoz D, Incesulu A. A novel missense mutation in a C2 domain of OTOF results in autosomal recessive auditory neuropathy. *Am J Med Genet A*. 2005 Sep 15;138(1):6-10.

Correspondencia

Marta L. Tamayo Fernández
 Instituto de Genética Humana
 Facultad de Medicina
 Pontificia Universidad Javeriana
 Bogotá, Colombia
 Carrera 7 N.º 40-62, edificio 32
 mtamayo@javeriana.edu.co
