



O gene *MT-RNR1*

O que é?

Gene que codifica para a subunidade 12s rRNA e é o homólogo mitocondrial da subunidade procariota 16s rRNA.

Localização

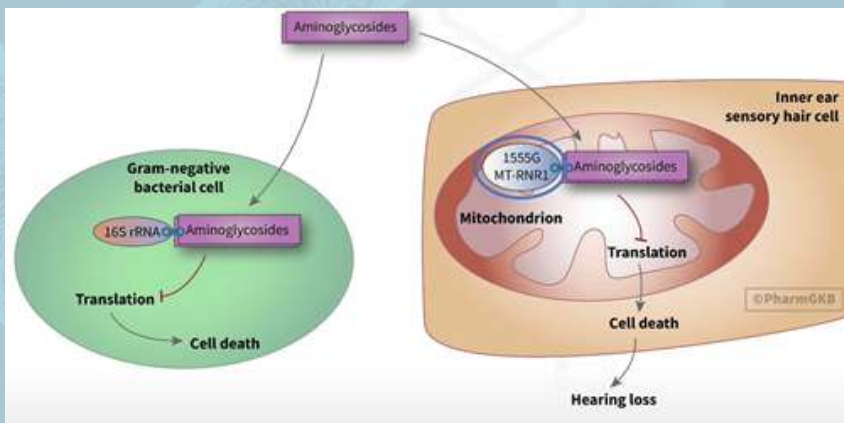
Localiza-se no **DNA mitocondrial**. Este DNA que tem como características ser circular, ser de dupla cadeia e ter múltiplas cópias em cada mitocôndria.

O **DNA mitocondrial** (mtDNA) codifica apenas **37 genes**.

Desses 37 genes...

- 22 codificam para RNA transferência (tRNA)
- 13 codificam para proteínas envolvidas na respiração celular
- **1 codifica para a subunidade pequena ribossomal 12s rRNA (*MT-RNR1*)**
- 1 codifica para a subunidade grande ribossomal 16s rRNA (*MT-RNR2*)

Mecanismo de ação



Os aminoglicosídeos são usados no tratamento de infeções causadas por bactérias Gram-. Estes ligam-se à subunidade 16s inibindo a tradução para proteína, conduzindo à morte da bactéria.

Algumas variantes deste gene fazem variar a estrutura da subunidade 12s fazendo com que esta se assemelhe à subunidade 16s.

Assim, os aminoglicosídeos ligam-se à subunidade alterada pelo mesmo mecanismo causando morte celular e consequentemente perda auditiva [1].

Polimorfismos [1]

Prevalência dos polimorfismos [2]

m.1555A>G

Variante rs267606617

Alelo G está associado a maior ototoxicidade quando a estreptomicina é usada

m.1494C>T

Variante rs267606619

Alelo T está associado a maior ototoxicidade quando a estreptomicina é usada



Relação Gene/Medicamento

O problema

Mutações no gene *MT-RNR1* estão fortemente associadas à perda auditiva.

Associada a algumas variantes, a **perda auditiva** pode ser:

- interligada com o uso de aminoglicosídeos
- sem ligação ao uso de aminoglicosídeos
- perda auditiva síndrômica

Perda auditiva associada à Estreptomicina

Em indivíduos com mutações no gene *MT-RNR1*, em especial, na variante 1555A>G e 1494C>T a perda auditiva não está relacionada com a dose nem tempo de exposição. São geneticamente predispostos à surdez que pode ser mais grave quando expostos aos aminoglicosídeos [1].

Tratamentos com, por exemplo, estreptomicina, tornam-se um problema sério.

A consequência principal desta mutação é a perda auditiva não síndrômica.

Ainda assim, há indivíduos mutados que fazem aminoglicosídeos, pois diferentes variantes têm diferentes graus de risco.

Solução

Foram desenvolvidas **guidelines** para o uso dos aminoglicosídeos em indivíduos mutados.

Conclusão

O gene *MT-RNR1* tem grande significado clínico, pelo que mutações neste gene e a toma de aminoglicosídeos aumenta substancialmente o risco de perda auditiva [1].

Apesar da prevalência ter mais expressão em Espanha e na China [2], há poucos estudos recentes. Por isto, devem ser estudadas novas abordagens de tratamentos para indivíduos com esta mutação