



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 7.
PRESENTACIÓN CLÍNICA, MECANISMOS DE
PATOGENESIS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO**

INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A:

ERIKA TORRES MEDINA

ASESORA:

DRA. SANDRA DÍAZ BARRIGA ARCEO

CO-ASESOR:

DR. OSCAR HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Ataxia Espinocerebelar Tipo 7. Presentación clínica, mecanismos de patogénesis y alternativas de tratamiento.

Que presenta la pasante: Erika Torres Medina
Con número de cuenta: 409018321 para obtener el Título de: Licenciada en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de agosto de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Sandra Díaz Barriga Arceo	
VOCAL	Dr. Francisco López Mejía	
SECRETARIO	QFB. Rosalba Bonilla Sánchez	
1er. SUPLENTE	M. en C. Maritere Domínguez Rojas	
2do. SUPLENTE	QFB. Sara Hernández Matilde	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).



Agradezco al Laboratorio de Medicina Genómica del Instituto Nacional de Rehabilitación por impulsarme a desarrollar este tema.

Gracias a la beca de inicio a la investigación generada por la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad otorgada durante la elaboración de este trabajo.



Este trabajo fue apoyado por el programa PACIVE
DOC 21 Docencia en Genómica.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Sandra Díaz Barriga Arceo por aceptarme como su asesora, instruirme, dedicar tiempo para la exitosa culminación de este trabajo, estar siempre al pendiente aunque tiene muchísimo trabajo y por su gran apoyo durante todo este tiempo el cual es invaluable.

Al Dr. Oscar Hernández Hernández por abrirme las puertas de su laboratorio, asesorarme para realizar un buen trabajo de tesis y por la confianza, conocimientos y oportunidades brindadas. Así mismo agradezco a la Dra. Rocío Suárez, al Dr. Jonathan Magaña y al Dr. Norberto Leyva por transmitirme parte de su extenso conocimiento.

A los profesores de la UNAM por transferirme sus saberes que me han ayudado a formarme de manera académica para desempeñar un buen papel ahora que me enfrento al mundo laboral; pero sobre todo quiero agradecer a la Profesora Rosalba Bonilla, a la M. en C. Maritere Domínguez, a la Profesora Leticia Cubillo y al Dr. Salvador Fonseca que dan todo para que los alumnos realmente aprendan y se lleven lo mas que puedan en conocimientos. Son un gran ejemplo a seguir.

A mi madre Norma V. Medina Moreno, por tu esfuerzo para sacar adelante a nuestra pequeña familia; siempre me diste los medios para formarme académicamente y las experiencias para forjarme como persona. He cumplido, te extraño y te quiero.

A mi hermano, Daniel Terrazas Medina por ser mi motivo para seguir adelante, por levantarte más temprano sólo para encaminarme a la parada y por darme tantos buenos momentos de risas e incluso de peleas típicas de hermanos: ¡Te adoro Dan! No estas solo, siempre estoy para ti cuando lo necesites. Estoy muy orgullosa de ti.

A mi abuelita Elisa Moreno Arana, gracias por darme soporte en muchos aspectos (algo que significa mucho para mi y que no olvidaré), por transmitirme toda esa sabiduría que ha recolectado con el tiempo, por preocuparse por mi bienestar, apapacharme y hacer que saque una sonrisa cuando tengo un día complicado. Estoy en deuda eterna con usted. ¡La quiero mucho!

A mi tía Elisa Medina Moreno, ¿por donde empiezo a agradecerte si has hecho tanto por mi?, gracias por levantarte temprano aunque no tuvieras que hacerlo, llevarme a la escuela cuando se me hacia tarde, estar al pendiente de mi, escucharme y soportarme en mi estado más odioso pero sobre todo, gracias por los “lunchecitos” tan ricos, abundantes y nutritivos que me preparabas todos los días y que eran la envidia de mis compañeros (je je). Gracias por ser mi cómplice y mi amiga. ¡Te quiero mucho!

A Beatriz Zárate Rodríguez, que aunque no compartamos apellidos tú formas parte de mi familia. Gracias por todos los buenos momentos dentro y fuera de la facultad, por las buenas anécdotas, por compartirme la sabiduría de la vida, regañarme cuando es necesario porque te importo, advertirme las consecuencias de mis actos y ayudarme cuando siento que he caído (aunque después me patees je je); todo esto se resume en: Gracias por se mi mejor amiga, mi hermana. ¡Te quiero “harto así bien duro”!

A José Antonio Asiaín Velázquez y a Efraín Rábago Báez por apoyarme en momentos muy complicados. Han estado conmigo en muchas facetas de mi vida y espero que siga siendo así por el resto de ésta. Son muy importantes para mí y siempre estaré ahí para ustedes. ¡Los quiero muchísimo!

A César M. Cerecedo Zapata, por tu apoyo, ayuda y sobre todo comprensión en la realización de éste trabajo. Gracias por adoctrinarme sobre éste tema que tanto te apasiona, corregirme y tenerme paciencia cuando me ponía de necia. Te amo y estoy contenta de poder compartir esto contigo.

A Israel Silverio García, por acompañarme en mis largas noches de desvelo, darme consejos y hacer que no olvide la felicidad que dan los pequeños detalles de la vida. TQM.

A José Manuel Cervantes Ruiz, por aguantar mis lloriqueos durante todo este tiempo de grandiosa amistad y simplemente por se mi amigo lo cual valoro mucho ¿Y tú, como guardas tus recuerdos? Te quiero.

A Claudia I. Vázquez Duhart, por siempre escucharme cuando lo necesitaba, aguantar mis quejas y recordarme que tenía que hacer de tarea (je je). TQM.

A Rebeca Rodríguez Soto, por aguantarme en todos los equipos, escucharme, solaparme cosas, resolver mis dudas de analítica (je je) y todos esos buenos momentos juntas. Aún puedes contar conmigo.

A José Eduardo Arteaga Gómez por todas las divertidas y buenas vivencias, así como las charlas, consejos y apoyo. TQMLG.

No olvido a Yessica Tapia, Joan Jano, Silvia Arenas, Luz Márquez, Cuauthli, Beto, Lalo, Gaby y Mario por brindarme su amistad durante el tiempo que trabajamos juntos en el instituto; hicieron que mi estancia ahí fuese mejor. Muchas gracias.

Por último, aunque son animales, agradezco a mis mascotas Yoko, Lester y Houdini por acompañarme en esas largas horas de trabajo y estudio durante la carrera.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	IX
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IX
ABREVIATURAS.....	XII
PREFACIO.....	XV
JUSTIFICACIÓN.....	XVII
OBJETIVO.....	XVII
Objetivos particulares.....	XVII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. DNA REPETITIVO.....	1
1.1.1 Satélites.....	3
1.2. MUTACIONES DINÁMICAS.....	5
1.2.1. Enfermedades generadas por expansión de trinucleótidos.....	6
1.3. ATAXIAS HEREDITARIAS.....	8
1.3.1. Ataxias cerebelosas autosómicas dominantes.....	9
1.4. ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 7.....	14
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	15
2.1. EFECTO FUNDADOR.....	16
3. ETIOLOGÍA.....	17
3.1. ESTABILIDAD EN LA LÍNEA GERMINAL.....	18
3.2. ESTABILIDAD SOMÁTICA TEJIDO ESPECÍFICA.....	20
3.2.1. Inestabilidad en Sistema Nervioso Central.....	20
3.3. CTCF. Regulación <i>cis</i> de la inestabilidad del TNR.....	21
3.4. REPLICACIÓN.....	23
3.5. REPARACIÓN DEL DNA.....	25
3.5.1. Reparación de apareamientos erróneos (<i>Mismatch repair</i> , MMR).....	25
3.5.2. Reparación de quiebres de doble cadena (DSBs).....	27
3.5.3. Escisión de nucleótidos.....	28
4. MECANISMOS DE PATOGENICIDAD.....	30
4.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL CEREBELO.....	31
4.2. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA RETINA.....	38
4.3. EL GEN <i>ATXN7</i> Y FUNCIÓN DE ATAXINA 7.....	45

4.4. ALTERACIONES A NIVEL MOLECULAR, CELULAR E HISTOLÓGICO.....	50
4.4.1. Alteraciones en la función del complejo STAGA/TFTC.....	54
4.4.2. Alteraciones en la retina.....	57
5. CUADRO CLÍNICO Y PARACLÍNICO.....	59
5.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	59
5.1.1. Ataxia cerebelosa.....	59
5.1.2. Síntomas visuales.....	60
5.1.3. Alteraciones del Sistema Nervioso Central extracerebelosas.....	61
5.2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.....	63
5.3. ESTUDIOS PARACLÍNICOS.....	64
5.3.1. Imagenología del Sistema Nervioso Central.....	65
5.3.2. Histopatología.....	66
5.3.3. Neurofisiología.....	66
6. DIAGNÓSTICO.....	67
6.1. SOSPECHA CLÍNICA.....	67
6.2. PRUEBAS MOLECULARES.....	68
6.3. ESCALAS NEUROLÓGICAS.....	72
6.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	73
6.5. DIAGNÓSTICO PRENATAL.....	74
6.6. ASESORAMIENTO GENÉTICO.....	74
7. TRATAMIENTO.....	75
7.1. TRATAMIENTO DE REHABILITACIÓN.....	75
7.2. TRATAMIENTO PALIATIVO.....	76
7.3. TRATAMIENTO PRESUNTIVAMENTE CURATIVO.....	77
7.3.1. Fármacos.....	77
7.3.2. Estrategias a nivel molecular.....	80
7.3.3. Células madre y perspectivas del uso de hormonas.....	82
8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	84
9. REFERENCIAS.....	85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Longitudes de repetición de nucleótidos dentro del genoma humano.....	3
Tabla 2. Clasificación modificada de Harding para las ADCAs.....	9
Tabla 3. Resumen de Ataxias Cerebelares Autosómicas Dominantes.....	10
Tabla 4. Neuronas de la corteza cerebelar.....	35
Tabla 5. Características fenotípicas principales de 69 pacientes con SCA7, con una edad promedio de inicio de 29 ± 16 años, que presentan 51 ± 13 repetidos CAG.....	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación general de las secuencias del DNA en el genoma humano.....	2
Figura 2. Expandidos de trinucleótidos repetidos localizados en diferentes regiones del gen.....	7
Figura 3. Porcentajes de las SCAs a nivel mundial.....	13
Figura 4. Los procesos asociados con la inestabilidad de repetidos.....	18
Figura 5. Fragmentos de la secuencia de <i>ATXN7</i> donde se muestra la localización de los sitios de unión de CTCF.....	23
Figura 6. Reparación del desfase empleando complejos de proteínas asociadas a MMR.....	26
Figura 7. Mantenimiento del genoma en células mitóticas y no mitóticas.....	27
Figura 8. Modelos hipotéticos que muestran la inestabilidad de los repetidos CAG por la coordinación de las enzimas de BER durante la BER de 8-oxoG.....	29
Figura 9. Modelo hipotético de un Nick ligable por realineamiento de la horquilla, acompañado de una reparación por escisión de base de un gran hueco (LP-BER).....	30

Figura 10. Ubicación del cerebelo.....	31
Figura 11. El cerebelo.....	32
Figura 12. Ubicación de los núcleos cerebelares profundos.....	33
Figura 13. Corteza cerebelar y sus capas celulares componentes.....	34
Figura 14. Ilustración de la ubicación de las células gliales en las diferentes capas del cerebelo.....	36
Figura 15. Importancia de las células de la glía de Bergmann.....	37
Figura 16. Diagrama esquemático de las túnicas del globo ocular.....	39
Figura 17. Fondo de ojo. Retina normal.....	40
Figura 18. Ilustración de la retina.....	42
Figura 19. Diagrama esquemático de la ultraestructura de los conos y bastones.....	43
Figura 20. Estructura genómica de <i>ATXN7</i> (no dibujado a escala).....	46
Figura 21. Esquema de ataxina 7 humana.....	47
Figura 22. Complejo STAGA.....	49
Figura 23. Composición de inclusiones nucleares (NI's) en cerebro de humano con SCA7 (B), modelos celulares de SCA7 (C) y Modelos murinos de SCA7 (M).....	51
Figura 24. Inmunotinción de sección de cerebelo de ratón (Control) y ratón transgénico expresando ataxina 7 con 92 repetidos CAG (SCA7).....	52
Figura 25. Corte histológico de retina humana de paciente con SCA7.....	53
Figura 26. Ataxina 7 mutante asociada al complejo STAGA.....	55
Figura 27. Modelo del mecanismo por el cual ataxina7 expandida genera toxicidad en los fotorreceptores.....	56

Figura 28. A) Deterioro de la retina en SCA7 en función del tiempo. B) Deformación del fotorreceptor y su ubicación dentro de las capas.....	58
Figura 29. Fundoscopia de ojo de individuos afectados con SCA7.....	60
Figura 30. Resonancia magnética de A) individuo sano y de B) individuo con 52 repetidos CAG.....	65
Figura 31. Esquematación de la determinación de expansión de repetidos (RED).....	69

ABREVIATURAS

2D-RED: Análisis RED de 2 dimensiones

ADCA: Ataxias Cerebelares Autosómicas Dominantes; del inglés *Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias*

AON: Oligonucleótidos antisentido; del inglés *Antisense oligonucleotides*

ARCA: Ataxias Cerebelares Autosómicas Recesivas; del inglés *Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias*

BER: Reparación por escisión de base; del inglés *Base Excision Repair*

CHL1: Homólogos cercanos de L1; del inglés *Close Homologue of L1*

CT: Carboxilo terminal

CTCF: Factor de unión a CCTC; del inglés *CCCTC binding factor*

DM1: Distrofia Miotónica tipo 1

DMSO: Dimetilsulfóxido

DNA: Ácido Desoxirribonucleico; del inglés *Desoxirribonucleic acid*

DRPLA: Atrofia Dento-Rubro-Palido-Louisiana; del inglés *Dentatorubral-pallidoluysian atrophy*

DSBs: Rupturas de doble cadena; del inglés *Doble Strand Break*

FEN1: Endonucleasa Flap 1; del inglés *Flap Endonuclease 1*

FXS: Síndrome de X frágil; del inglés *Fragile X Syndrome*

HAT: Histona acetiltransferasa

HD: Enfermedad de Huntington; del inglés *Huntington Disease*

HDAC: Histona deacetilasa; del inglés *Histone Deacetylase*

ICARS: Escala internacional cooperativa de cuantificación de la ataxia; del inglés *International Cooperative Ataxia Rating Scale*

Kb: Kilobases

LHON: Neuropatía óptica hereditaria de Leber; del inglés *Leber hereditary optic neuropathy*

LNA: Ácido nucleico bloqueado; del inglés *Locked nucleic acid*

LP-BER: Reparación por escisión de bases vía larga; del inglés *Long patch base excision repair*

Mb: Megabases

MER: Reiteración media de la frecuencia de la secuencia repetitiva; del inglés *Medium Reiteration Frequency Repetitive Sequence*

miRNA: Micro Ácido Ribonucleico; del inglés *Micro Ribonucleic Acid*

MMR: Reparación de apareamientos erróneos; del inglés *Mismatch repair*

pb: Pares de bases

PCNA: Antígeno nuclear de proliferación; del inglés *proliferating cell nuclear antigen*

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa; del inglés *Polymerase Chain Reaction*

PNA: Ácido péptido nucleico; del inglés *peptide nucleic acid*

pol β: Polimerasa β

poliQ: Región poliglutamina

RAPID cloning: Análisis de repetidos, Aislamiento combinado y Detección; del inglés *Repeat Analysis, Pooled Isolation and Detection*

RED: Detección de expansión de repetidos; del inglés *Repeat Expansion Detection*

RNA: Ácido Ribonucleico; del inglés *Ribonucleic acid*

RNAi: RNA interferente

ROS: Especies reactivas de oxígeno; del inglés *reactive oxygen species*

SAGA: Spt- Ada- Gcn5- Acetyltransferasa

SARA: Escala para la medición y cuantificación de ataxia; del inglés *Scale for Assessment and Rating of Ataxia*

SBMA: Atrofia Muscular espinal bulbar; del inglés *Spinobulbar Muscular Atrophy*

SCA: Ataxia Espinocerebelar; del inglés *Spinocerebellar Ataxia*

SCA7: Ataxia Espinocerebelar tipo 7; del inglés *Spinocerbellar Ataxia Type 7*

shRNA: Horquilla corta de ácido ribonucleico; del inglés *Short Hairpin Ribonucleic Acid*

siRNA: Pequeño RNA interferente; del inglés *Small Interfering RNA*

SNC: Sistema nervioso central

SSR: Secuencias simples repetidas; del inglés *Single Sequences Repeat*

STAGA: Complejo SPT3/ TAF9/ GCN5 acetiltransferasa

STR: Repetidos cortos en tándem; del inglés *Short Tandem Repeats*

STRPs: Polimorfismos de repetidos cortos en tándem; del inglés *Short Tandem Repeat Polymorphisms*

TFTC: Complejo que contiene la TAF libre de TBP; del inglés *TATA – binding protein-free TAF containing complex*

TNR: Trinucleótidos Repetidos; del inglés *Trinucleotide repeats*

TREDS: Enfermedades causadas por expansión de trinucleótidos repetidos; del inglés *Trinucleotide Repeat Expansion Diseases*

UPS: Sistema ubiquitina-proteasoma; del inglés *Ubiquitine-Proteasome System*

PREFACIO

Las ataxias espinocerebelosas (SCAs por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades progresivas y neurodegenerativas con herencia autosómica dominante, que se caracterizan por ataxia (pérdida de la coordinación), disartria (dificultad para hablar), dismetría (incapacidad de medir el espacio) y temblor de intención (Honti, V. y Vécsei, L. 2005).

La ataxia espinocerebelar tipo 7 (SCA7) es una condición patológica que ilustra esta gran complejidad. La SCA7 clínicamente se caracteriza por descontrol progresivo de la capacidad motriz (una de las funciones principales controladas por el cerebelo); dificultad al caminar y pérdida de la destreza manual así como por retinopatía (Lebre, A y Brice, A. 2003; Garden, G y La Spada, A, 2008). Los pacientes con SCA7 adicionalmente pueden desarrollar alteraciones neurológicas que incluyen disartria, disfagia, hipoacusia así como alteración en los movimientos oculares. La SCA7 se asocia invariablemente con distrofia de conos y bastones, los fotorreceptores en la retina que transforman el estímulo luminoso en un estímulo nervioso. En consecuencia los pacientes presentan agudeza visual reducida, fotosensibilidad, pérdida progresiva de la visión periférica, maculopatía y eventualmente ceguera total. Adicionalmente, la afectación de las vías cortico-espinales del sistema nervioso provoca reflejos tendinosos exagerados así como espasticidad (Garden, G y La Spada, A. 2008). Clínicamente la SCA7 comparte afectaciones neurológicas con otras SCAs, sin embargo es la única entidad que presenta retinopatía pigmentaria con evolución a ceguera total (Lebre, A y Brice, A. 2003).

La causa genética de SCA7 es la expansión del trinucleótido repetido CAG en el exón 3 del gen *ATXN7* lo cual provoca la presencia de una región poliglutamínica expandida en la proteína codificada, la ataxina-7 (Garden, G. 2012). El gen *ATXN7* es polimórfico; en la población sana el número de repetidos CAG oscila entre 7 y 34, siendo el alelo más común el de 10 repetidos, mientras que expansiones mayores a 36 repetidos desencadenan la enfermedad (Stevanin, G. et.al., 1998). Al igual que en otras enfermedades neurodegenerativas causadas

por mutaciones dinámicas, en la SCA7 el tamaño de la expansión correlaciona con la severidad de la enfermedad y la aparición más temprana de los síntomas en generaciones sucesivas de una familia afectada, fenómeno conocido como anticipación genética (Garden, G y La Spada, A, 2008).

El análisis histológico del tejido cerebral post-mortem de pacientes con SCA7 muestra pérdida neuronal y gliosis en el cerebelo, especialmente de las neuronas de Purkinje, del núcleo dentado, del globo pálido y de la sustancia nigra. Una característica patológica de la SCA7 es la presencia de agregados intranucleares de la proteína mutante asociada entre otras moléculas con componentes del proteosoma (Lebre, A y Brice, A. 2003; Garden, G y La Spada, A, 2008).

JUSTIFICACIÓN

A pesar de las numerosas investigaciones, aún no se han dilucidado los mecanismos etiológicos y patológicos de la Ataxia Espinocerebelar tipo 7, de hecho, aún no han sido descritas todas las funciones que puede tener la proteína Ataxina-7, en condiciones normales. Aunque en México la incidencia de la enfermedad es muy baja (7% de todas las SCAs en el país) investigaciones recientes sugieren un posible efecto fundador en el Estado de Veracruz (Magaña, J. et.al. 2013). Por todo lo anterior, la compilación de información actualizada sobre SCA7 que incluya los hallazgos clínicos, mecanismos de patogénesis y alternativas de terapia, servirá como base para futuras investigaciones sobre ésta enfermedad, o inclusive para otras enfermedades afines.

OBJETIVO

Realizar un compendio de la información publicada más sobresaliente sobre la enfermedad neurodegenerativa Ataxia Espinocerebelar tipo 7, para generar una fuente de consulta y referencia destinada a servir en futuras investigaciones, mediante una revisión hemerográfica y bibliográfica.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Describir de manera general la anatomía y fisiología del cerebelo y de la retina, a fin de proporcionar las bases para un mejor entendimiento de los mecanismos de patogenicidad de la Ataxia Espinocerebelar tipo 7.
- Mencionar los diferentes mecanismos que intentan explicar la patogenicidad de Ataxia Espinocerebelar tipo 7.
- Explicar como se realiza el diagnóstico de Ataxia Espinocerebelar tipo 7.
- Exponer brevemente los tratamientos existentes para la Ataxia Espinocerebelar tipo 7 y enfermedades afines.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DNA REPETITIVO

Los ácidos nucleicos, DNA (Ácido Desoxirribonucleico) y RNA (Ácido Ribonucleico), son las macromoléculas clave para el almacenamiento y transmisión de la información genética, confirmado por la evidencia provista por Hershey y Chase en 1952 (Passarge, E. 2010). Los nucleótidos constituyentes del DNA y el RNA están formados por un azúcar (β -D-desoxirribosa o β -D-ribosa según sea el caso), un grupo fosfato y una base nitrogenada. Dentro de las bases nitrogenadas se encuentran dos tipos: las pirimidinas Citosina (C), Timina (T) y Uracilo (U); y las purinas Adenina (A) y Guanina (G). El DNA está codificado por A, G, C y T, mientras que el RNA está codificado por A, G, C y U (Passarge, E. 2010).

El genoma nuclear humano contiene alrededor de 3000 millones de pares de bases de DNA, de las cuales se estima que el 1.5 - 2% procesa secuencias que codifican proteínas. El DNA eucarionte está compuesto por lo menos de 3 tipos de secuencias (Figura1):

- De copia única
- Más de una copia
- Intergénicas o “*spacer*”

Las secuencias de DNA únicas están compuestas por grupos de nucleótidos que sólo se repiten una vez o muy pocas veces en el genoma. Incluyen secuencias que codifican proteínas y una gran cantidad de DNA cuya función se desconoce. Los genes que están presentes en una única copia representan entre el 35% y el 50% del total de genes que codifican proteínas en la mayoría de los organismos eucariontes multicelulares (Passarge, E. 2010).

Las secuencias más complejas son las que están presentes en más de una copia (secuencias repetitivas), algunas con funciones bien definidas y otras con funciones aún sin determinar. Ambas secuencias pueden caracterizarse por dos tipos

de repeticiones: 1) las secuencias repetidas en tándem que aparecen una después de otra y tienden a agruparse en unos pocos sitios del cromosoma; 2) las secuencias repetidas y dispersas, que están diseminadas por todo el genoma (Pierce, B. 2010).

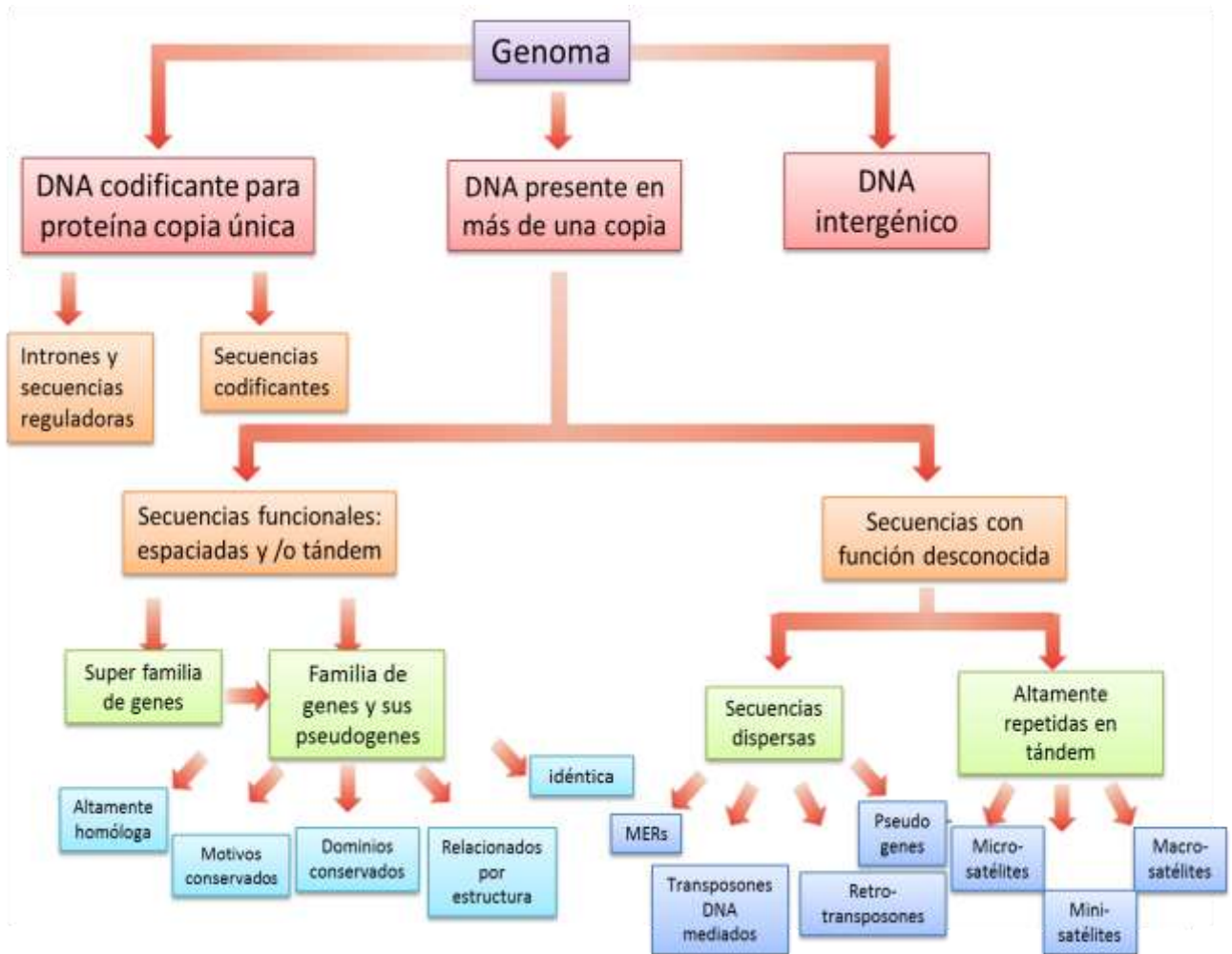


Figura 1. Clasificación general de las secuencias del DNA en el genoma humano. El DNA está compuesto de por lo menos 3 tipos de secuencias: de copia única, de más de una copia y el intergénico, las cuales pueden conformar secuencias codificantes, reguladoras o de función aún desconocida.

MER =Reiteración media de la frecuencia de la secuencia repetitiva; *del inglés Medium Reiteration Frequency Repetitive Sequence* (Kass, D y Batzer, M. 2004).

1.1.1. SATÉLITES

Como se observa en la Figura 1, las secuencias de DNA repetidas incluyen a las altamente repetidas en tándem, mejor conocidas como satélites, debido a que los porcentajes de las cuatro bases son diferentes de los observados en otras secuencias de DNA y en consecuencia, se separan como una fracción satélite cuando se centrifugan a velocidades elevadas (Pierce, B. 2010); cabe mencionar que no todas las secuencias satélite se pueden separar de esta manera (Kass, D y Batzer, M. 2004).

Tabla1. Longitudes de repetición de nucleótidos dentro del genoma humano.

Tipo de Repetido	Tamaño de la unidad	Tamaño de la formación (en una población normal)
Megasatélite	Varias Kb	Arriba de varios cientos de Kb
Satélite	5- 71 pb	100kb – varias Mb
Minisatélite	6- 64 pb	0.1- 20 Kb
Microsatélite	1-4 pb	Cientos de pb

pb: Pares de bases, Mb: Megabases, Kb: Kilobases. (Person, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005)

De acuerdo a la longitud de los repetidos, se pueden clasificar en Megasatélites (varias Kb), Satélites (5-71 pb), Minisatélites (6-64 pb) y Microsatélites (1-4 pb) (Tabla1). Los microsatélites, o repetidos cortos en tándem (STR; del inglés *Short Tandem Repeats*) o secuencias simples repetidas (SSRs), se encuentran de manera común en el genoma humano, constituyendo un 3% del mismo (Watson, J. 2008; Kozlowski, P. et. al. 2010). Se les puede localizar en cualquier región de un cromosoma, ya sea en regiones no codificantes, regiones reguladoras, en intrones y una minoría se puede encontrar dentro de secuencias codificantes (Subramanian, S. et al. 2003). La variación del número de copias de la unidad de repetidos de los microsatélites produce una alta prevalencia de heterocigotos y la presencia de múltiples alelos; estos pueden ser usados como marcadores de DNA altamente

polimórfico, denominados Polimorfismos de Repeticiones Cortas en Tándem (STRPs; *Short Tandem Repeat Polymorphisms*). Éstos STRPs son comúnmente empleados en *kits* comerciales de análisis de huella génica (Kass, D y Batzer, M. 2004) aplicados a establecer linajes genéticos.

Como se observa en la tabla 1, los microsatélites están compuestos de repeticiones de 1-4 nucleótidos, sin embargo hay autores que los consideran de 1-6 nucleótidos (Kozlowski, P., et.al. 2010). De acuerdo al número de nucleótidos que presenta el repetido, se les denomina con el prefijo mono-, di-, tri-, tetra-, penta- o hexa-. Las secuencias más comunes son las repeticiones de dinucleótidos, por ejemplo el dinucleótido CA (Watson, J. 2008); sin embargo, cabe mencionar que en aquellas secuencias que son traducidas es más frecuente encontrar repetidos de tri- y hexa- nucleótidos, ya que estos no cambian el marco de lectura (Jasinska, A. y Krzyzosiak, W. 2004).

Alrededor de 1030 trinucleótidos repetidos (TNR; del inglés *Trinucleotide repeats*) han sido identificados en las regiones exónicas de al menos 878 genes, de los cuales los TNR más frecuentes son CGA, AGG y CNG, donde N corresponde a cualquier nucleótido (Kozlowski, P. et.al. 2010).

La gran mayoría de los TNRs no experimentan expansiones patogénicas y poco es sabido sobre su función normal en los genes humanos y transcritos. Las características de los TNRs que sugieren su funcionalidad incluyen: a) amplia presencia en los exones, b) formación de bucles estables o estructuras cuádruples por algunos TNR y c) codificación de tractos de homo-aminoácidos (Kozlowski, P., et.al. 2010).

A pesar de que las formaciones cortas de los trinucleótidos predominan más que las largas (Kozlowski, P. 2010), existen expansiones de los trinucleótidos repetidos dentro de genes que se han asociado a desórdenes genéticos como la

Enfermedad de Huntington, Distrofia Miotónica 1, Síndrome de X frágil, algunas Ataxias Cerebelares Autosómicas Dominantes, entre otras.

1.2. MUTACIONES DINÁMICAS

A pesar de que la célula contiene diversos mecanismos para controlar las inexactitudes durante la replicación del material genético, existen factores tanto intrínsecos como extrínsecos que predisponen a la célula a generar mutaciones en el DNA.

Las mutaciones son cambios que alteran la secuencia de nucleótidos del DNA y que se mantiene en las replicaciones celulares; éstas pueden ser heredables o no en función de la célula en que se genera, es decir, si se genera en células somáticas o en células germinales. De acuerdo a la cantidad de material hereditario afectado por la mutación, podemos encontrar a las mutaciones génicas, que afectan a un solo gen, y a las mutaciones cromosómicas, que afectan la estructura cromosómica o el número cromosómico (Pierce, B. 2010).

Existen varias formas de clasificar a las mutaciones génicas, algunos criterios de clasificación son en base al efecto fenotípico, otros sobre el agente causante de la mutación y unos más en base a lo molecular; dentro de este último rubro encontramos las inserciones y deleciones, las cuales consisten en la adición o la eliminación, respectivamente, de uno o más pares de nucleótidos. Se ha visto que estas mutaciones son más frecuentes incluso que las sustituciones de bases (Pierce, B. 2010).

Las mutaciones por inserción y por deleción pueden afectar todas las partes del genoma, pero tienen particular prevalencia cuando el DNA molde contiene secuencias repetidas cortas como las halladas en los microsatélites (Brown, T. 2007).

En 1991, los grupos de Fu y La Spada reportaron que las expansiones de trinucleótidos repetidos pueden causar desórdenes neurológicos; en esos mismos reportes se brinda la primera evidencia de que no todos los padecimientos causados por mutaciones son transmitidos establemente de padres a hijos; es decir, que la mutación es dinámica (Orr, H y Zoghbi, H. 2007).

Las mutaciones dinámicas tienen la particularidad de que en cada división celular, ya sea meiótica o mitótica, pueden sufrir un cambio en la longitud del microsatélite (Oliva, R. et al. 2004). Estos cambios ocurren en las secuencias repetidas del DNA, existen de manera polimórfica en la población general dentro de límites específicos; una vez superada la longitud normal o umbral del microsatélite, deja de ser un polimorfismo para convertirse en una mutación asociada a una patología.

El descubrimiento de las mutaciones dinámicas generó la explicación molecular de la variabilidad en la severidad del fenotipo de la mayoría de las enfermedades causadas por la expansión de trinucleótidos repetidos: entre más larga la expansión, más temprana es la edad de aparición y más severo es el curso de la enfermedad; a éste fenómeno se le conoce como anticipación genética (Orr, H y Zoghbi, H. 2007).

1.2.1 ENFERMEDADES GENERADAS POR EXPANSIÓN DE TRINUCLEÓTIDOS

Las enfermedades generadas por expansión de trinucleótidos (TREDs; del inglés *Trinucleotide Repeat Expansion Diseases*) forman un grupo de más de 20 enfermedades, entre las cuales se incluyen: la Atrofia Muscular espinal bulbar (SBMA), Síndrome de X frágil (FXS), Distrofia Miotónica tipo 1 (DM1), Enfermedad de Huntington (HD) y varias Ataxias Espinocerebelares (SCAs). Dichas mutaciones pueden caer en cualquiera de las regiones del gen (promotor, UTR, exones o intrones), lo que puede conllevar a la pérdida de función del mismo (ej. FXS),

toxicidad por RNA (ej. DM1) o por la proteína (ej. HD) (Fig. 2) (Pearson, C.; Edamira, K. y Cleary, J. 2005)

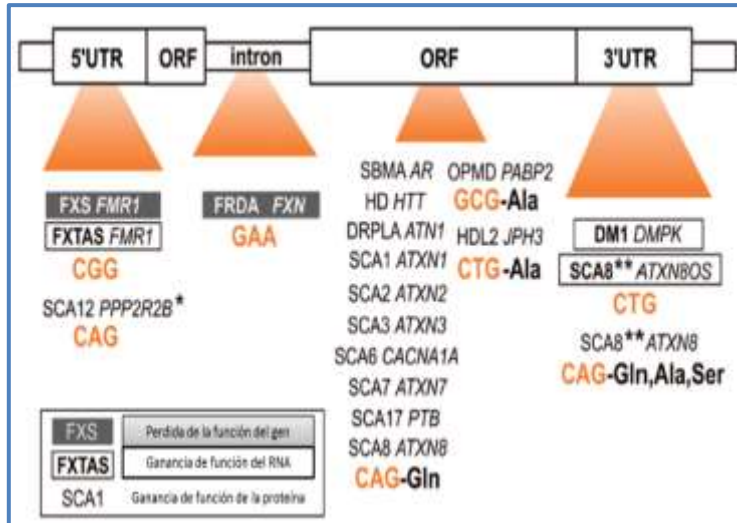


Figura 2. Expandidos de trinucleótidos repetidos localizados en diferentes regiones del gen. Se indican las siglas de la enfermedad (ej. FXS), el nombre del gen afectado (ej. FMR1), el tipo de TNR expandido y el aminoácido que codifica (ej. CAG-Gln). *En SCA12, se genera el aumento en la expresión de la proteína pp2r2b. **En SCA8, la transcripción bidireccional también genera proteínas tóxicas. (Kozlowski, P., et.al. 2010)

Entre las enfermedades generadas por la expansión de TNR se encuentran las causadas por la expansión de triplete repetido CAG, el cual es traducido en un segmento largo de poliglutamina, por lo que estas enfermedades son conocidas como desórdenes poliglutámicos (9 hasta la fecha) como lo son: Enfermedad de Huntington (HD), Ataxias Espinocerebelares 1, 2, 3, 6, 7 y 17, Atrofia Muscular Espinobulbar (SBMA) y la Atrofia Dento-Rubro-Palido-Louysiana (DRPLA) (Orr, H y Zoghbi, H. 2007).

Aunque esas proteínas no comparten ninguna homología aparte del tracto poliglutámico, varios rasgos son compartidos entre los desórdenes poliglutámicos:

1. Estos padecimientos se caracterizan por una neurodegeneración progresiva
2. Los repetidos de poliglutamina (poliQ) confieren una ganancia de función cuando están patológicamente expandidos, sugiriendo un mecanismo de patogénesis común. La enfermedad se desarrolla cuando el número ininterrumpido de repetidos excede un umbral aproximado de 35 glutaminas,

excepto para SCA6 la cual se presenta cuando los repetidos sobrepasan 21(Cummings, C. y Zoghbi, H. 2000).

3. La inestabilidad intergeneracional es más pronunciada en la transmisión paterna para todos estos desórdenes.
4. A pesar de que la expresión de los genes causantes de estas enfermedades se extiende tanto en cerebro como en otros tejidos, sólo un cierto grupo de neuronas son susceptibles a la degeneración en cada uno de los padecimientos.
5. Cuando se genera alguna de estas enfermedades es común que se encuentren agregados de la proteína mutada; en casi todos los casos los agregados se encuentran en núcleo, excepto en SCA6 en donde los agregados son exclusivamente citoplasmáticos. (Cummings, C. y Zoghbi, H. 2000).

1.3. ATAXIAS HEREDITARIAS

Las ataxias hereditarias son un grupo de enfermedades neurodegenerativas clínica y molecularmente heterogéneas, caracterizadas por la presencia de ataxia, la cual se define como incoordinación del movimiento consecuencia de la alteración e irregularidad en la velocidad, fuerza y precisión de la motricidad voluntaria. Estas ataxias pueden ser resultado de:

- Disfunción del cerebelo y los sistemas asociados
- Lesiones en los cordones espinales
- Pérdida sensorial periférica que afecten a la propiocepción

Las ataxias hereditarias pueden subdividirse en base al modo de herencia en Autosómicas Dominantes (ADCA; *Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias*), Autosómicas Recesivas (ARCA; *Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias*), ligadas al X y Mitocondriales.

1.3.1. ATAXIAS CEREBELOSAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

A lo largo de la historia, y antes de identificar las bases genéticas y moleculares de estos trastornos, las ADCAs han tenido diversos sinónimos como Ataxia de Marie, Ataxia Hereditaria Olivopontocerebelosa, Atrofia de Olivo-Cerebelo, o el término más genérico: Degeneración Espinocerebelosa (Bird, T. 2012). Así como en la nomenclatura, la clasificación de las ADCAs ha sido controversial. Harding fue el primero en proponer una clasificación para las ADCAs en base a los síntomas clínicos dividiéndolas en tres grupos: ADCA I, II y III (Tabla 2). En la actualidad, la clasificación de Harding es una guía tanto en la práctica clínica como para priorizar las pruebas genéticas de diagnóstico (Matilla, A. et. al. 2006).

Tabla 2. Clasificación modificada de Harding para las ADCAs.

	ADCA I	ADCA II	ADCA III
Presentación clínica	Síndrome cerebelar con oftalmoplegía, signos piramidales y extrapiramidales, deterioro cognitivo, neuropatía periférica	Síndrome cerebelar con retinopatía pigmentaria	Síndrome cerebelar puro
Neuropatología	Degeneración del cerebelo y de los ganglios basales, corteza cerebelar, nervio óptico sistemas pontomedulares, cordones espinales y nervios periféricos	Degeneración cerebelar y retinopatía pigmentaria	Degeneración cerebelar
Enfermedades pertenecientes	SCAs 1, 2, 3, 4, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 19/22, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28, DRPLA.	SCA7**	SCAs 5, 6, 11, 14, 15, 16 y 26

** Una familia británica ADCAll fue reportada como negativa para la mutación de SCA7 por Giunti et. al. en 1999 (Matilla, A.; Goold, R y Giunti, P. 2006)

Las ADCAs están conformadas principalmente por las Ataxias Espinocerebelares, además de DRPLA, Ataxias Episódicas y Ataxia Espástica (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de Ataxias Cerebelares Autosómicas Dominantes.

Nombre	Locus	Gen	Proteína	Tipo de Mutación	Características distintivas
SCA1	6p22.3	<i>ATXN1</i>	Ataxina 1	Expansión CAG	Signos piramidales, neuropatía periférica
SCA2	12q24.12	<i>AXN2</i>	Ataxina 2	Expansión CAG	Movimientos sacádicos lentos, neuropatía periférica, demencia
SCA3	14q32.21	<i>ATXN3</i>	Ataxina 3	Expansión CAG	Signos piramidales y extrapiramidales, nistagmus, pérdida sensorial
SCA4	16q22.1	<i>BENE</i>	ND	ND	Neuropatía sensorial axonal, sordera
SCA5	11q13.2	<i>SPTBN2</i>	Espectrina β III	No por repetidos. Cambio de aminoácido	Aparición temprana con curso rápido
SCA6	19p 13.3-13.6	<i>CACNA1</i>	Subunidad α de canal de Ca ⁺²	Expansión CAG	Algunas veces ataxia episódica y muy lento progreso.
SCA7	3p14.1	<i>ATXN7</i>	Ataxina 7	Expansión CAG	Pérdida de la visión con retinopatía.
SCA8	13q21.33	<i>KLHL1AS</i>		Expansión CTG	Lento progreso, disminución de la sensación de vibración.

Ataxia Espinocerebelar Tipo 7

Erika Torres Medina

SCA9	ND	ND	ND	ND	ND
SCA10	22q13	<i>ATXN10</i>	Ataxina 10	Expansión de ATTCT	Convulsiones ocasionales.
SCA11	15q15.2	<i>TTBK2</i>	Tau-tubulina cinasa 2	C. 1329 dupA C.1284_1285 del AG1	Ataxia progresiva y signos oculares anormales
SCA12	5q32	<i>PPP2REB</i>	Isoforma β de la subunidad reguladora de la fosfatasa serin/ treonina	Expansión CAG en 5' UTR	Ataxia progresiva lenta, hiperreflexia, desórdenes psiquiátricos/cognitivos.
SCA13	19q13.3-13.4	<i>KCNC3</i>	Canal de K C3	No por repetidos. Cambio de aminoácido	Inhabilidad intelectual lenta, estatura baja.
SCA14	19q13.4-qter	<i>PKRCG</i>	Proteína cinasa γ C	Puntuales y deleciones	Mioclónía axial temprana.
SCA15	3p ter- q24.2	<i>ITPR1</i>	Receptor de inositol 3-fosfato tipo 1	Puntuales y deleción en 5'	Ataxia pura, progresión muy lenta.
SCA17	6q27	<i>TBP</i>	Proteína de unión a la caja TATA	Expansión CAG/CAA	Deterioro mental, ocasionalmente corea, distonía, mioclónías y epilepsia
SCA18	7q31-32	ND	ND	ND	Ataxia con neuropatía sensorial/motora temprana, nistagmus, disartria.
SCA19	1p21-q21	ND	ND	ND	Progresión lenta, mioclónía, hiperreflexia.

Ataxia Espinocerebelar Tipo 7

Erika Torres Medina

SCA 20	11q12.2-12.3	12 genes	ND	Duplicación	Disartria temprana, bradicinesia, disfonía espasmódica.
SCA 21	7p21.3-15.1	ND	ND	ND	Discapacidad cognitiva lenta.
SCA22	1p21-q23	ND	ND	ND	Progresión lenta, mioclonía, hiperreflexia.
SCA 23	20p13-12.2	<i>PDYN</i>	Prodinorfina	ND	Disartria, movimientos oculares anormales, Reducido de la sensación de vibración y del sentido de posición.
SCA24	1q36	ND	ND	ND	ND
SCA25	2p21-p15	ND	ND	ND	Neuropatía sensorial.
SCA26	19p313.3	ND	ND	Mutación que genera un sentido equivocado	Disartria, Actividades visuales irregulares.
SCA27	13q33.1	<i>FGF14</i>	Factor de crecimiento fibroblástico 14	Por cambio de aminoácido	Aparición temprana de temblor, deficiencias cognitivas.
SCA28	18p11.22-q11.2	<i>AFG3L2</i>	Proteína 2 similar a AFG	Delección /inserción 2 pb	Nistagmus, incremento de los reflejos de los tendones.
SCA29	3p26	ND	ND	ND	Deficiencias de aprendizaje.
SCA30	4q34.4-q35.1	<i>ODZ3</i>	ND	ND	Hiperreflexia.
SCA31	16q21-q22	<i>PLEKHG4</i>	Puratrofina	Inserción (TGGA)n	Sensación normal.

Ataxia Espinocerebelar Tipo 7

Erika Torres Medina

SCA32	7q32-33	ND	ND	ND	ND
SCA34	6p12.3-q16.2	ND	ND	ND	ND
SCA35	20p13	TGM6	ND	ND	Hiperreflexia, signo de Babinski.
SCA36	20p13	NOP56	ND	Expansión del repetido GGCCTG	Fasciculaciones musculares, atrofia de la lengua, hiperreflexia.
DRPLA	12p13.3	ATN	Atrofina 1	Expansión CAG	Corea, convulsiones, demencia, mioclonía.
EA1	12p13	KCN1	Canal K ⁺ 1A	Mutaciones puntuales	Mioquimia, ataques que duran segundos a minutos inducidos por sobresaltos o ejercicio.
EA2	19p13 2q22-q23	CACNA 1A CACNB4	Subunidad alfa 1A del canal de calcio Subunidad beta4 del canal de calcio	Puntuales y deleciones	Nistagmus, los ataques duran de minutos a horas, vértigo, ataxia tardía permanente.
SPAX1	ND	VAMP1	Sinaptobrevina 1	ND. No por repetidos.	Inicia con espasticidad de las piernas progresivo.

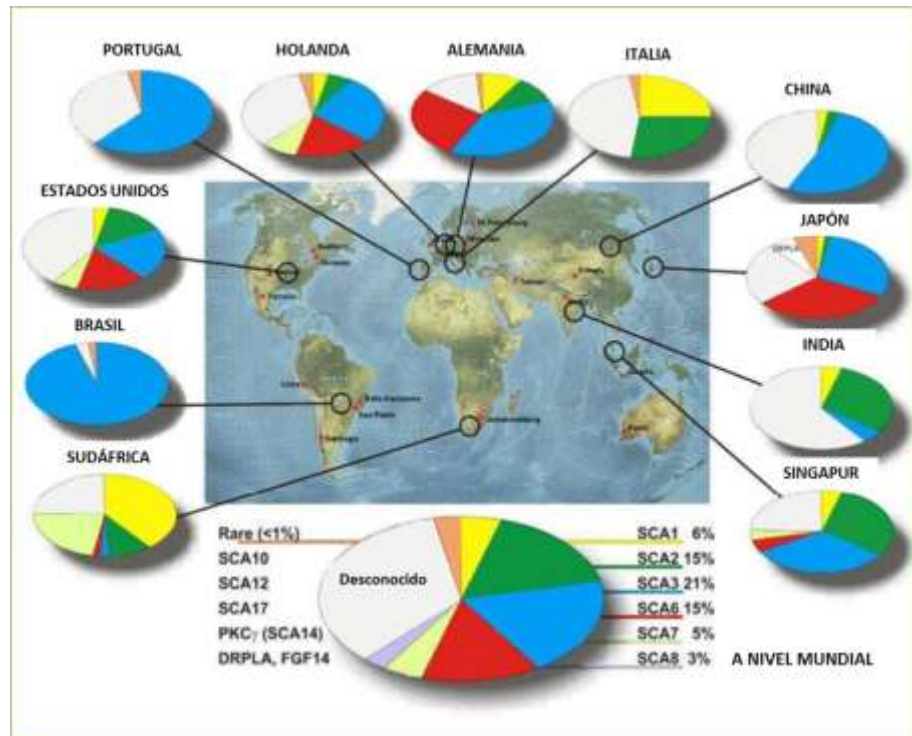
SCA: Ataxia espinocerebelar; EA: Ataxia episódica; SPAX1: Ataxia espástica autosómica dominante 1; ND: No determinado

*Existen EA3 y 4, pero solo se ha reportado el caso de una sola familia

(Bird, T. 2012; Tapia, Y. 2012).

La prevalencia estadística de las ADCAs es de 0.3 a 2 personas por cada 100 000 (Martin, JJ. 2012); sin embargo otros autores reportan que la prevalencia oscila entre los 5 a 7 individuos por cada 100 000 (Schols, L. et.al. 2004). La incidencia de las SCAs varía cuando se habla de algún tipo en particular e incluso depende de la región geográfica específica, como se observa en la Figura 3.

Figura 3. Porcentajes de las SCAs a nivel mundial. La SCA7 no esta dentro de las SCAs más prevalentes a nivel mundial, solo corresponde al 5% de todas ellas (Bird, T. 2012)



Los datos de las prevalencias pueden tener sesgos importantes debido a múltiples variantes: el diagnóstico diferencial es difícil y una vez llegado al diagnóstico, se requieren pruebas de DNA para su confirmación que no siempre se realizan; además, algunos de los porcentajes arrojados están directamente relacionados con el número total de pacientes atáxicos y otros están relacionados sólo con los casos hereditarios con transmisión autosómica dominante (Martín, JJ. 2012).

1.4. ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 7.

La Ataxia Espinocerebelar tipo 7 (SCA7) es una enfermedad autosómica dominante neurodegenerativa caracterizada por la pérdida de la coordinación motriz y la presencia de retinopatía; se ha clasificado dentro de las ADCAs tipo II y pertenece a los desórdenes poliglutamínicos al presentar una expansión del trinucleótido CAG dentro del gen *ATXN7*, que codifica para la proteína ataxina 7.

La SCA7 fue descrita por primera vez en 1937 cuando Froment y colaboradores describieron una lesión neurológica como degeneración espinocerebelar, en asociación con degeneración de retina en 4 personas afectadas dentro de 3 generaciones sucesivas. El carácter de la retinopatía era variable, en la primera generación parecía ser solo periférica, mientras que en la segunda generación fue macular y en la tercera fue macular y circumpapilar (OMIM.2013).

Posteriormente, varios grupos de trabajo empezaron a reportar casos de degeneración de retina con ataxia cerebelar y genealogía dominante; pero no fue sino hasta 1997 cuando David y colaboradores descubrieron que la SCA7 era el primer desorden neurodegenerativo causado por una expansión de repetidos de trinucleótidos en donde el proceso degenerativo también afectaba a la retina (David, G. et.al. 1997).

2. EPIDEMIOLOGÍA

De todos los casos genéticamente identificados, la SCA7 ocupa del 1 al 11.7% de las SCAs (Martin, JJ. 2012). A pesar de que la SCA7 es considerada como una de las formas más raras entre las ADCAs, el grupo de Jonasson y colaboradores encontraron que es el tipo más frecuente en Suiza y Finlandia. (Jonasson, J. et. al. 2000)

En África del sur, se ha visto que la SCA7 se presenta exclusivamente en pacientes africanos negros indígenas y parece tener una mayor incidencia en África del sur comparado con el resto del mundo (Bryer, A. et.al., 2003). Por otro lado, en México, la SCA7 constituye el 7,4% de las SCAs que se presentan en el país, siendo la SCA2 la más prevalente con un 45.4%, seguida de SCA10 con el 13,9% y SCA3 con el 12%; cabe señalar que estos datos fueron reportados en un estudio con 88 casos índice de 108 familias analizadas de la región centro del país (Alonso, E. et.al. 2007).

2.1. EFECTO FUNDADOR

El efecto fundador se genera cuando unos pocos individuos quedan aislados de una población mayor para establecer una nueva población, cuyo acervo génico no es un reflejo de la población original (Cambell N y Reese, J. 2007). A nivel de expansión de TNR, el proceso inicia con el establecimiento de un grupo de alelos con potencial de riesgo que incluyen un repetido más largo e ininterrumpido, estos alelos tienen un alto potencial para formar grandes expansiones en subsecuentes generaciones dirigiendo a estas a un cambio en el fenotipo (Richards, R., 2001).

En su reporte, Jonasson y su grupo identificaron la SCA7 en 8 familias Suizas y 7 Finlandesas; no solo se les identificó la mutación y el número de repetidos, sino que también se realizó un análisis de haplotipos usando 9 microsatélites como marcadores y 1 polimorfismo intragénico que cubría una región de 10.2 cM (centimorgan) del cromosoma 3 que contiene el gen de *ATXN7*. El análisis mostró que 15 familias Suizas / Finlandesas compartían el haplotipo común para el polimorfismo intragénico y los marcadores centroméricos D3S1287 y D3S1228, cubriendo mas de 1.9Cm de la región del gen *ATXN7*. Se observó que los haplotipos más grandes fueron compartidos por las familias dentro de una región geográfica a las familias de diferentes regiones geográficas dentro de los 2 países. Los cálculos de desequilibrio del ligamiento fueron muy significativos para la segregación de un haplotipo en los cromosomas portadores de la enfermedad, proporcionando así evidencia de un fuerte efecto fundador para SCA7 en Escandinavia (Jonasson, J. et. al. 2000).

En 2006, Greenberg y colaboradores realizaron un estudio de haplotipo en 13 familias afectadas con SCA7 de la población indígena negra africana y encontraron un probable efecto fundador de SCA7 (Greenberg, J. et.al. 2006).

En el presente año, Magaña y su grupo de colaboradores , realizaron una un estudio sobre SCA en México, específicamente en el Estado de Veracruz, aplicando un método basado en una Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) múltiple para diagnosticar SCA1, 2, 3, 6 y 7 de manera simultanea en un solo análisis. Sus datos indicaron que la SCA más común es la SCA7, teniendo una prevalencia de 10.63/100 000, incluso mayor a la prevalencia mundial. (Magaña, JJ. et.al. 2013). En base a esta elevada prevalencia, este grupo de investigación propone el hallazgo de un posible efecto fundador. De hecho, el análisis de haplotipos, realizado por el mismo grupo a la misma población, usando 4 marcadores de genes vinculados de SCA7 reveló que todos los portadores de SCA7 estudiados comparten un haplotipo común: A-254-82-98 (marcador intragénico 3145G/A y marcadores centroméricos D3S1287, D3S1228 y D3S3635) (Magaña, JJ. et.al.2013). Esta combinación multiloci no es común en los parientes sanos y en la población general mexicana, sugiriendo que una sola mutación ancestral es responsable de todos los casos de SCA7 en ésta población. Además, al genotipificar la región no recombinante del cromosoma Y y realizando un análisis de relación filogenética, se mostró que los pacientes mexicanos poseen ascendencia de Europa Occidental (Magaña, JJ. et.al.2013). Es entonces como el grupo de Magaña sustenta su propuesta del efecto fundador a partir de lo obtenido en el análisis de haplotipos y filogenético.

3. ETIOLOGIA

En los noventas, el conocimiento que se tenía sobre SCA7 solo abarcaba las manifestaciones clínicas que presenta, su clasificación dentro de las ADCAs tipo II y el mapeo del gen *ATXN7* en el brazo corto del cromosoma 3. Fue hasta 1997 que David y colaboradores mostraron evidencia de la presencia de una expansión altamente inestable del trinucleótido CAG dentro del gen de *ATXN7*; así también evidenció la presencia de una secuencia de localización nuclear (NLS) dentro de la proteína generada por *ATXN7*; surgiendo así la hipótesis de que la proteína ataxina 7 de manera normal funcione como un factor de transcripción (Ver más adelante) (David, G. et.al. 1997).

La inestabilidad genómica de los repetidos probablemente surge a través de múltiples procesos que ocurren individualmente o en combinación, dependiendo del tejido, el estado proliferativo y el estadio de desarrollo de la célula (Figura 4).

A continuación se describen los mecanismos moleculares asociados a la expansión de TNR.

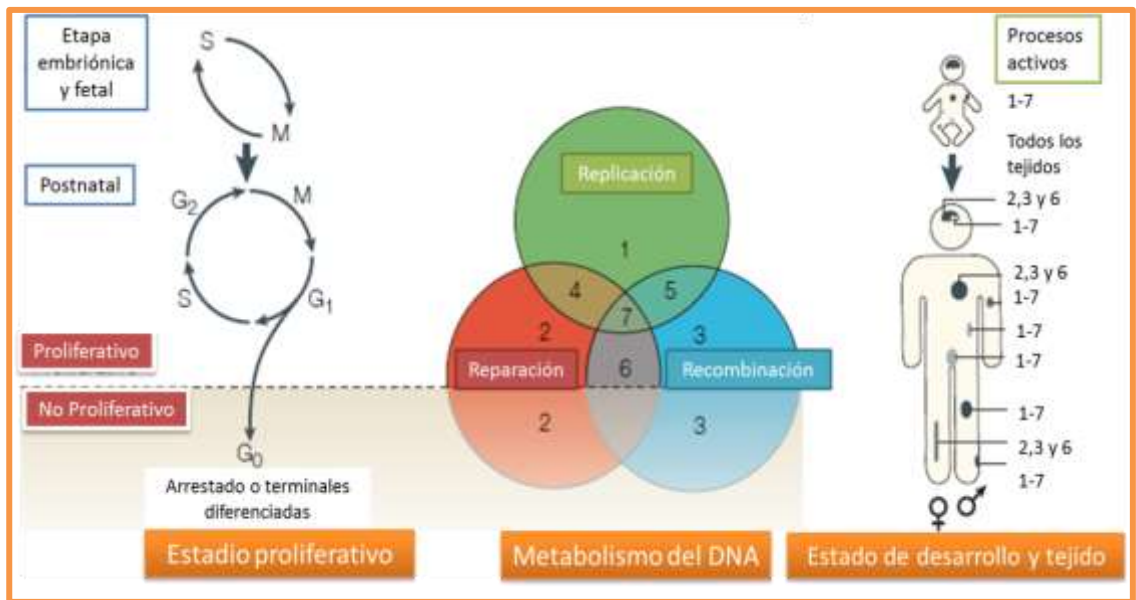


Figura 4. Los procesos asociados con la inestabilidad de repetidos. La inestabilidad ocurre en tejidos proliferativos (arriba de la línea punteada) y no proliferativos (debajo de la línea punteada) Los procesos metabólicos del DNA también están implicados en la inestabilidad de repetidos ya sea solos (1-3) o de manera combinada (4-7). Los números que se encuentran en la sección de estado de desarrollo y tejido corresponden de manera general a los que se presentan en la sección de metabolismo del DNA (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

3.1. ESTABILIDAD EN LA LÍNEA GERMINAL

Todas las enfermedades causadas por TNR involucran mutaciones durante la transmisión de padres a hijos, implicando mutaciones en las líneas germinales, ya sean paternas o maternas.

La tendencia de la expansión por línea paterna es característica de la mayoría de los desórdenes asociados a CAG y SCA7 no es la excepción. Se ha propuesto que esta expansión puede originarse durante los ciclos mitóticos de la espermatogénesis, ya que en un estudio realizado en pacientes con HD, las expansiones de CAG fueron encontradas en células germinales mitóticas diploides; en estudios realizados en ratones transgénicos CAG/CTG se encontró una relación entre el incremento de la expansión con el incremento de la edad paterna, lo que apoya la idea de la continua inestabilidad en la línea germinal masculina post-pubertad, probablemente a través de errores en la replicación y/o en la reparación durante los estadios proliferativos pre-meióticos de la división de espermatogonias (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005). Además, la tendencia a la expansión por parte del padre por lo general es atribuida al gran número de divisiones mitóticas de la gametogénesis masculina y de la probable contribución de alteraciones en los niveles y la actividad de varias proteínas reparadoras.

Así como hay expansión de los repetidos CAG, también pueden existir contracciones de éstas. Se ha visto que las contracciones de CAG también pueden tener origen paterno y que están relacionadas con la metilación de las islas CpG (secuencias de al menos 20pb con un gran número de sitios CpG, estas regiones frecuentemente son ricas en GC). A pesar de que las expansiones CAG no se metilan directamente como las expansiones CGG, la secuencia de repetidos CAG está dentro de islas CpG (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

Para SCA7, se sabe que la mutación tiene un incremento promedio de 15 ± 20 repetidos CAG en la transmisión paterna y de 5 ± 5 repetidos en la transmisión materna. Las expansiones de repetidos son más inestables cuando son de transmisión paterna que de materna, sin embargo la transmisión materna de la enfermedad es más común; esto se explica al considerar que como las expansiones de repetidos de transmisión paterna son más inestables, dan lugar a la generación de un espermatozoides disfuncional o incluso a letalidad embrionaria (Martin, JJ. 2012).

3.2. ESTABILIDAD SOMÁTICA TEJIDO ESPECÍFICA

La inestabilidad de repetidos en tejidos específicos somáticos ha sido observado en muchos desórdenes y es evidente que la regulación de “encendido” de la expansión, el patrón de la inestabilidad de repetidos y la selectividad de tejido somático varía entre estas enfermedades. Se puede decir que la inestabilidad de repetidos en tejidos específicos puede estar ligada a la actividad de los sistemas de reparación, los programas de replicación, marcas epigenéticas, empaquetamiento de la cromatina o los niveles de transcripción del gen de la enfermedad; mismos que pueden diferir entre el loci del gen, variar entre los tejidos y cambiar a través del desarrollo y el envejecimiento (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

3.2.1. INESTABILIDAD EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Un análisis extensivo sobre la inestabilidad de repetidos en el Sistema Nervioso Central (SNC) en varios desórdenes ha revelado datos esenciales sobre la participación de los elementos en *cis*, los factores *trans* y la reparación de mantenimiento del genoma. Una contribución de la replicación del DNA en la inestabilidad de repetidos en el SNC es posible, pero poco frecuente (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

Específicamente para las enfermedades causadas por expansiones del repetido CAG, se ha visto que en los cerebros de los pacientes la inestabilidad parece ser dependiente de la edad, lo que apoyaría la implicación de la reparación de mantenimiento del genoma. La mayoría de las enfermedades poliglutámicas en humanos y en modelos murinos muestran algunas coincidencias en su patrón de inestabilidad a través de las subregiones cerebrales, por ejemplo, los tractos más largos se pueden encontrar en el encéfalo mientras que los tractos pequeños están en cerebelo, lo cual posiblemente refleja la historia del desarrollo de cada subdivisión (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005). A pesar de que las variaciones de

longitudes son comunes en interregiones, hay limitada heterogeneidad en longitudes de CAG dentro de una sola región del cerebro.

El análisis de los diferentes subtipos neuronales provenientes de cerebros de pacientes con DRLPA, mostró que las células granulares tienen tractos CAG variables en tamaño, pero más cortos que en las células de Purkinje; así también las células de la glía mostraron mayor inestabilidad de los repetidos CAG que las neuronas, lo cual indica que la proliferación de la glía restante puede contribuir a la inestabilidad (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

La especificidad de la región del cerebro y del tipo de células observada tanto en humanos como en modelos murinos de enfermedades poliglutámicas, puede surgir a través de un desarrollo compartido de cada subdivisión, debido a que la longitud del tracto de cada célula (as) precursora (as) que se generó en alguna región neuronal o glial determina el patrón de inestabilidad de cada región. Así mismo, debido a la especificidad del tejido o de los factores *trans* específicos de cada célula, además de la reparación de DNA, determinan los patrones de inestabilidad (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

3.3. CTCF. REGULACIÓN *CIS* DE LA INESTABILIDAD DE TNR.

Las enfermedades poliglutámicas comparten el trinucleótido CAG expandido, sin embargo, varían en la inestabilidad; esto depende del locus en donde residen, lo cual apoya la existencia de elementos *cis* que modulan la inestabilidad de repetidos en determinadas regiones del genoma. Los elementos *cis* que pueden actuar sobre la estabilidad, aumentar o proteger de la inestabilidad del tracto CAG, pueden ser tanto internos (la secuencia de repetidos, el largo del tracto y la pureza) como externos (elementos que flanquean la secuencia, nucleosomas, metilación de CpG y orígenes de replicación) de la secuencia de repetidos (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005; Libby, R. et.al. 2008).

En el gen de *ATXN7* hay dos sitios de unión a CTCF (*CCCTC binding factor*) flanqueando el fragmento de repetidos CAG (Figura 5). CTCF es una proteína de unión al DNA con un dedo de zinc conservado evolutivamente que modifica la estructura de la cromatina. Libby y colaboradores identificaron uno de estos sitios como elemento *cis* que regula la inestabilidad del tracto CAG en el locus del gen *ATXN7* (Libby, R. et.al. 2008).

Usando fragmentos genómicos del gen de *ATXN7* (Figura 5), se ha demostrado que la unión de CTCF al sitio de unión CTCF-I estabiliza los repetidos del locus de SCA7, suprimiendo la expansión de repetidos CAG en las líneas germinales y somáticas (Libby, R. et.al. 2008). Así mismo, la mutación en el sitio de unión de CTCF, o la metilación de este sitio, evitan la unión de CTCF promoviendo la expansión del repetido. Este grupo propone adicionalmente la participación de BORIS, un factor parecido a CTCF, como regulador de la estabilidad de los repetidos. La expresión de BORIS y CTCF se traslapan ligeramente; en la línea germinal masculina, BORIS parece estar restringida solo a espermatoцитos primarios, mientras que CTCF se presenta casi exclusivamente en células post meióticas como las espermátidas redondas. Los bajos niveles o la ausencia de BORIS y CTCF en espermatogonias pueden contribuir a la inestabilidad de los repetidos CAG en la línea germinal paterna. Por último, los resultados del trabajo de Libby y su grupo sugieren que CTCF es un factor *trans* activador que específicamente interactúa de manera dependiente a la metilación con los elementos en *cis* adyacentes para prevenir la expansión de los repetidos CAG.

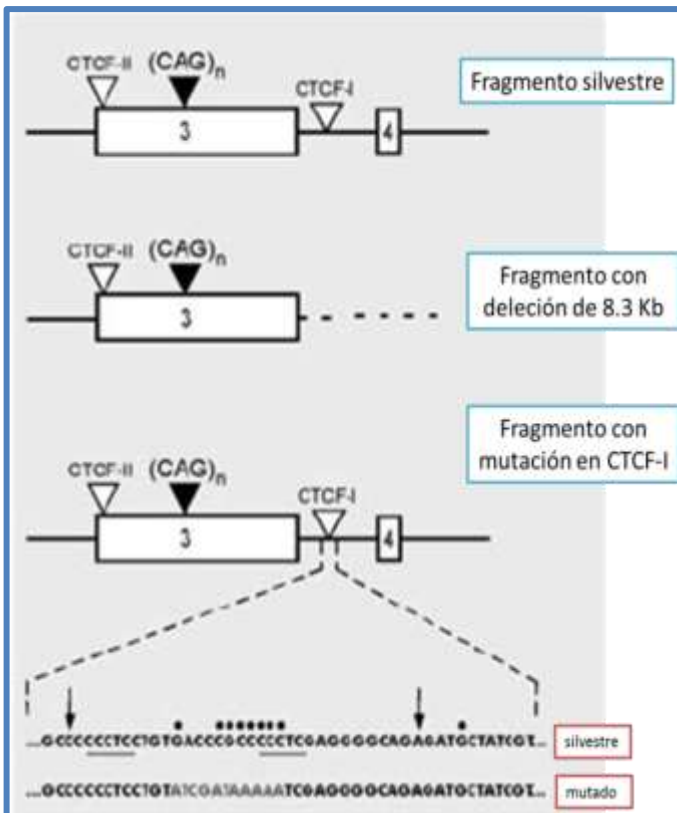


Figura 5. Fragmentos de la secuencia de ATXN7 donde se muestra la localización de los sitios de unión de CTCF. También se muestran las modificaciones generadas para la comprobación de que CTCF está implicado en la estabilidad de TNR. (Libby, R. et.al. 2008).

3.4. REPLICACIÓN

La asociación de la inestabilidad de TNR con la proliferación celular respalda el papel que puede desempeñar la replicación en este fenómeno. La formación de estructuras de DNA inusuales y del desfase durante la síntesis de la cadena retardada puede facilitar la inestabilidad.

La evidencia experimental de la participación de la cadena retrasada en la inestabilidad de los TNR proviene de la similitud entre el umbral de la inestabilidad y la longitud de los fragmentos de Okazaki, la inestabilidad alterada en tractos de repetidos en levaduras mutadas en *rad27/fen1* (exo- o endo- nucleasas que están involucradas en el procesamiento de los fragmentos de Okazaki) y de la inclinación de las horquillas de replicación a detenerse en los tractos repetidos (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

La pausa de las horquillas de replicación dentro de las secciones con repetidos está influenciada por el largo de tracto repetido, la pureza del mismo y la dirección de la replicación; al recobrase de esta pausa, eventos de deslizamiento y/o quiebres de doble cadena (β s) se pueden ver dentro o próximo al segmento de repetidos (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005). Los DSBs (*Doble Strand Break*; Rupturas de doble cadena) inducen la inestabilidad de los repetidos y deleciones que se extienden en las secuencias que los flanquean. Una vez reiniciadas las horquillas de replicación, es probable que se requieran procesos de reparación y/o de recombinación, mismos que después pueden desembocar en inestabilidad de TNR.

Existen ciertas proteínas, como FEN1 (*Flap Endonuclease 1*; Endonucleasa Flap 1), encargadas de procesar los errores inducidos en la replicación que son cruciales para la expansión de repetidos. FEN1 es una nucleasa específica de estructura requerida para procesar secciones de una sola hebra voladiza (*flaps*) de los fragmentos de Okazaki en la cadena retrasada de la horquilla de replicación. Las estructuras secundarias de los TNR inhiben el procesamiento de FEN1 (como se vera más adelante) de una manera dependiente del largo del repetido, de tal forma que la ligación de estos productos sin eliminar los repetidos adicionales de la hebra desplazada daría lugar a expansiones (Liu, Y y Wilson, S. 2012).

Experimentos realizados en levadura manipulada genéticamente para que no expresara *fen1*, mostraron el aumento de la frecuencia de expansión de repetidos CAG/CTG; esto apoya la idea de que de manera normal, FEN1 protege contra la expansión de CAG/CTG. Sin embargo, el grado de influencia de FEN1 en la estabilidad de los repetidos varia entre cada especie (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

3.5. REPARACIÓN DEL DNA

Inicialmente, las expansiones de TNR fueron identificadas como un evento intergeneracional que ocurría durante la replicación del DNA; sin embargo, estudios posteriores usando modelos de levaduras, bacterianos y murinos indicaron que la expansión no solo ocurre durante la replicación del DNA, sino también durante la reparación del DNA. Muchos mecanismos de reparación del DNA, como la reparación de apareamientos erróneos y la reparación del acoplamiento de la transcripción (también conocida como reparación por escisión de nucleótido), han sido considerados importantes en la expansión de TNR en células somáticas.

3.5.1. REPARACIÓN DE APAREAMIENTOS ERRONEOS (*Mismatch repair*, MMR)

Diferente a lo que se pesaría, algunas proteínas asociadas a MMR se han visto implicadas en la expansión de repetidos CAG/CTG; dentro de estas proteínas se encuentran MSH2, MSH3 y PMS2 (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

Las proteínas MSH2 y MSH3 generan un complejo que dirige la reparación de la inserción o delección de “bucles” de más de 13 nucleótidos (Figura 6). Éste proceso esta estrechamente ligado con la actividad ATPasa dependiente de unión al DNA del complejo MSH2-MSH3, el cual está regulado por un estímulo de cambio de ADP por ATP. El complejo MSH2-MSH3 es esencial para la expansión de los repetidos CAG tanto en las células germinales como en las células somáticas (Liu, Y y Wilson, S. 2012).

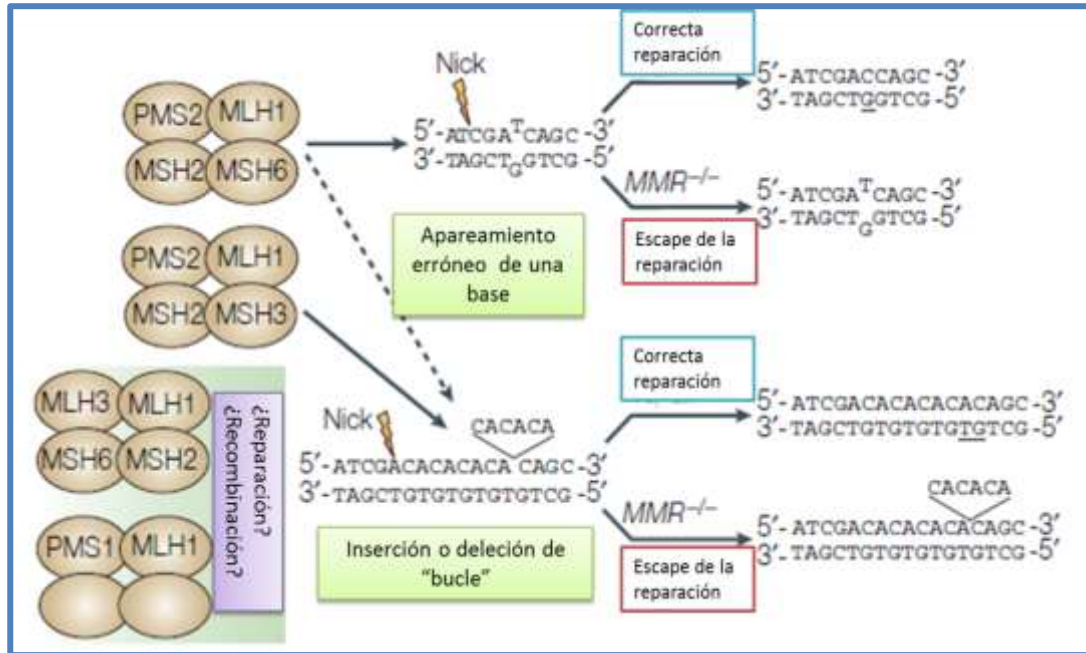


Figura 6. Reparación del desfase empleando complejos de proteínas asociadas a MMR. El proceso de reparación del apareamiento erróneo de una base se lleva a cabo con un complejo de reparación que involucra MSH2 y MSH6. La inserción o deleción de bucles también involucra MSH2 y MSH6, pero son más propensas a usar el complejo MSH2-MSH3. La correcta reparación y el escape a ésta se muestran en los dos escenarios (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

Por otro lado, una deficiencia en PMS2, que en complejo con MLH1 se puede unir a DNA de cadena sencilla, es requerida para la expansión de CAG/CTG aunque en menor medida que MSH2 o MSH3. En la ausencia de MMR, los fragmentos CAG/CTG se estabilizan ya sea medianamente o por completo, e incluso en algunos tejidos de ratón tienden a desaparecer (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

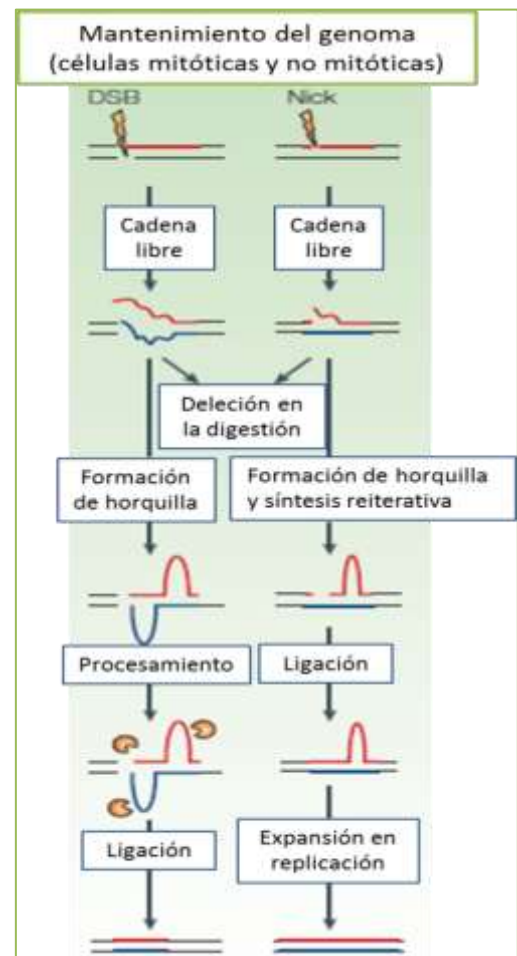
Varias proteínas de la maquinaria MMR están asociadas con el antígeno nuclear de proliferación (PCNA; *proliferating cell nuclear antigen*), el cual probablemente hace que las proteínas de la MMR estén en contacto cercano con la maquinaria de replicación en las horquillas de replicación. En algunas bacterias y levaduras deficientes de MMR se ha observado que la frecuencia de contracciones de CAG se ve alterada, pero no para CTG, en la plantilla de la cadena retrasada, lo cual indica que la contribución de MMR en la inestabilidad puede depender de la dirección de la replicación. Las diferencias en la habilidad de las proteínas

reparadoras en procesar diferentes intermediarios de DNA que se forman cuando la replicación procede en una dirección versus otra (CTG versus CAG) pueden explicar la sensibilidad de la dirección de la replicación (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).

3.5.2. REPARACIÓN DE QUIEBRES DE DOBLE CADENA (DSBs)

La reparación de los DSBs es esencial para la estabilidad genómica y la supervivencia de la célula (Figura 7). En levadura, los microsatélites son susceptibles a DSBs, posiblemente a través de escisiones aberrantes endonucleótidas de intermediarios de DNA; la reparación subsecuente de estos cortes puede propiciar a la inestabilidad y en algunos casos producir grandes contracciones en los repetidos como en secuencias aledañas.

Figura 7. Mantenimiento del genoma en células mitóticas y no mitóticas. Durante el mantenimiento del genoma, la presencia de DSB o de un Nick dentro de la secuencia de repetidos puede producir una cadena libre y estructuras específicas de TNR. La falla en la reparación para corregir la alteración puede resultar en diferencias en la longitud (Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005).



3.5.3. ESCISIÓN DE NUCLEÓTIDOS

El daño oxidativo de las bases es un tipo de lesión en el DNA genómico que comúnmente resulta de la acción de especies reactivas de oxígeno (ROS; *reactive oxygen species*). Las ROS pueden generarse de manera endógena tanto en el metabolismo normal celular como en los procesos de inflamación. Para combatir los efectos adversos causados por el daño oxidativo del DNA, los mamíferos mantienen un mecanismo de reparación de DNA que remueve las lesiones oxidativas. En particular, el sistema de reparación de DNA, conocido como reparación por escisión de base (BER; *Base Excision Repair*), juega un papel en la reparación de varios tipos de lesiones oxidativas, entre las cuales 8-oxoguanina (8-oxoG) es frecuentemente producida en mamíferos (Liu, Y y Wilson, S. 2012).

La Polimerasa β (pol β) tiene una gran actividad de “relleno” de vacíos de un solo nucleótido; por lo que, la reparación por escisión de bases vía larga (LP-BER; *Long patch base excision repair*) puede realizarse debidamente gracias a la coordinación de pol β y FEN1. Como resultado, la expansión de TNR usualmente no ocurre; sin embargo, un *flap* 5' grande se puede producir si FEN1 falla al procesar el *flap* pequeño o si una polimerasa replicativa, junto con PCNA, lleva a cabo la síntesis procesiva de relleno de vacíos de una base en ausencia de la pol β (Liu, Y y Wilson, S. 2012).

Para explicar éste último escenario, Liu Y y Wilson L, proponen un modelo hipotético que enfatiza la importancia de la coordinación entre pol β , FEN1 y DNA ligasa para mantener la estabilidad de los TNR, específicamente durante la LP-BER. Si un sitio AP oxidado (un fosfato de azúcar oxidado) es sometido a la más eficiente vía subconjunta de LP-BER (mediada por la coordinación de pol β , FEN1 y DNA ligasa), el producto de la reparación puede ser un remplazamiento de 2 nucleótidos, el desfase del DNA en la cadena dañada no ocurrirá y la estabilidad del TNR se mantendrá (Figura 8. vía 1). En contraste, si la cadena que contiene la lesión escapa a BER, será sometido a una menos eficiente vía subconjunto de LP-BER,

involucrando el deslizamiento de la cadena de DNA donde están los TNR y resultara en la formación de estructuras en forma de horquillas y huecos de varios nucleótidos. La síntesis de DNA para llenar los espacios vacíos y la ligación de las horquillas pueden provocar una expansión de los repetidos (Figura 8 vía 2 y Figura 9).

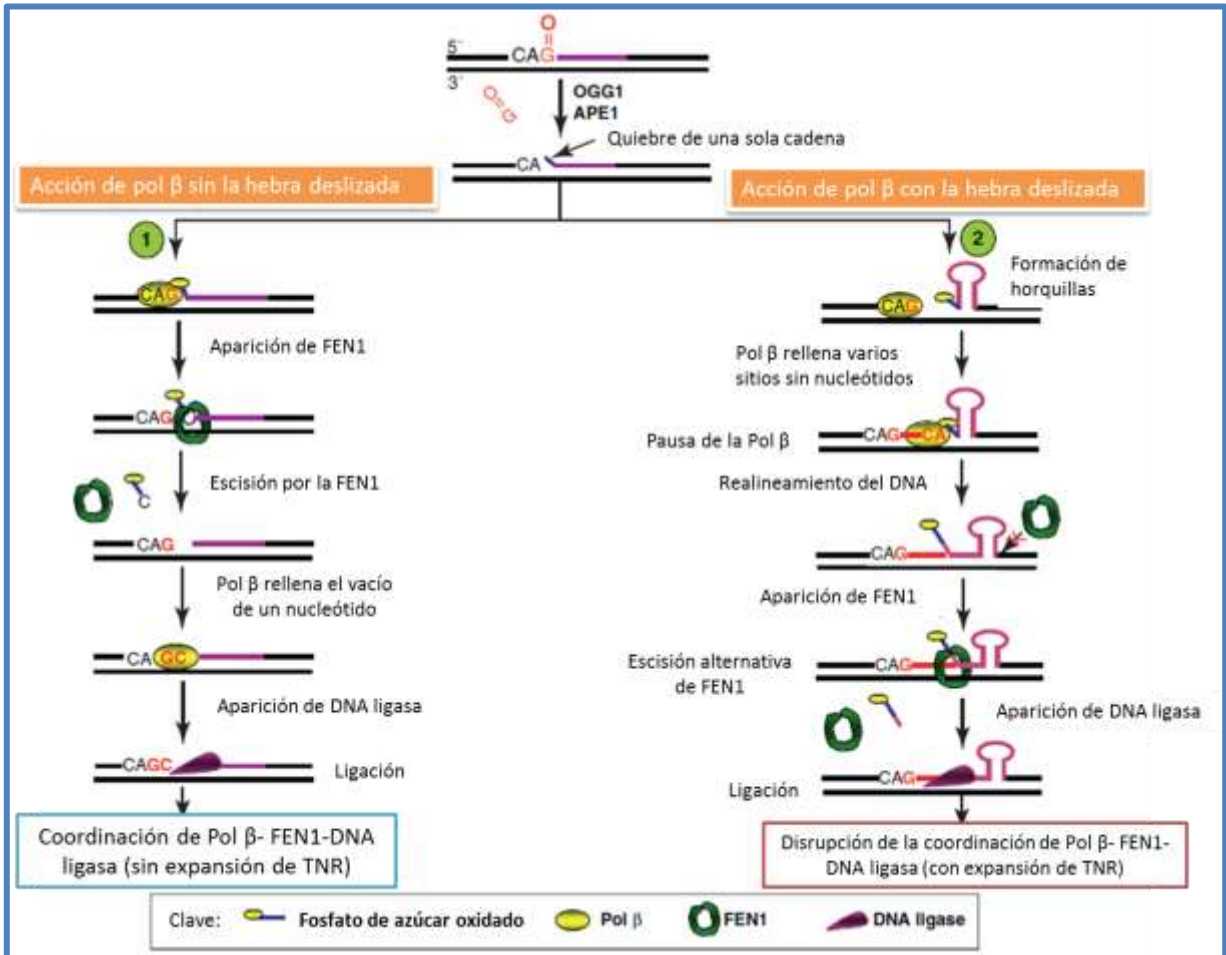


Figura 8. Modelos hipotéticos que muestran la inestabilidad de los repetidos CAG por la coordinación de las enzimas de BER durante la BER de 8-oxoG. La imagen muestra dos vías, la primera cuando la cadena con el daño es sometida a la acción coordinada de las enzimas de BER; la segunda vía ilustra que sucede cuando existe una disrupción de la coordinación de las enzimas de BER (Liu, Y y Wilson, S. 2012).

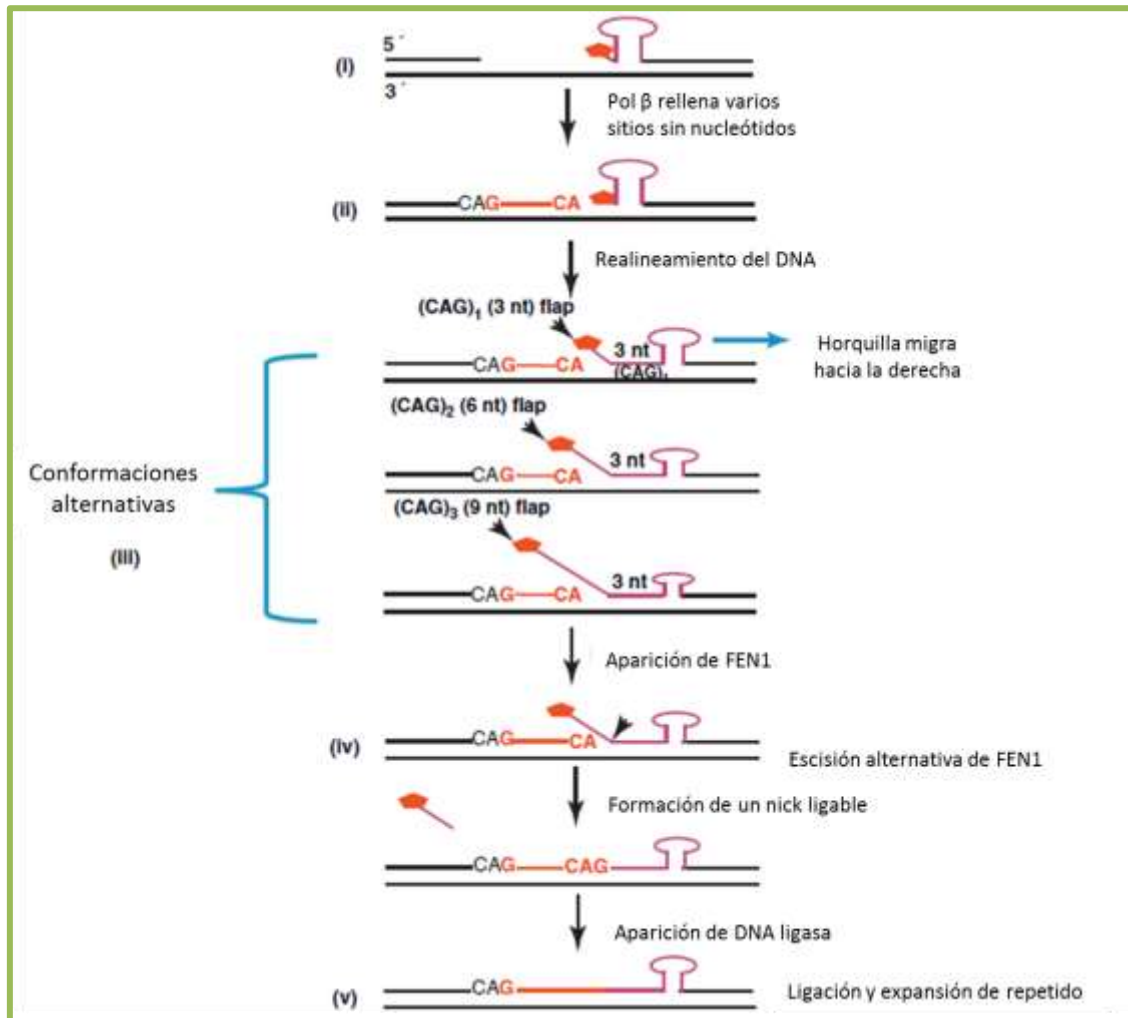


Figura 9. Modelo hipotético de un Nick ligable por realineamiento de la horquilla, acompañado de una reparación por escisión de base de un gran hueco (LP-BER). La base en rojo corresponde al fosfato 5' del azúcar. (Liu, Y y Wilson, S. 2012).

4. MECANISMOS DE PATOGENICIDAD

A consecuencia de la expansión de los repetidos CAG en el gen *ATXN7*, en la SCA7 la visión y varias de las funciones motrices se ven comprometidas debido al daño generado principalmente en cerebelo y retina; por lo cual se describirá a continuación la anatomía y fisiología de dichos tejidos para poder así entrar de lleno a los mecanismos de patogenicidad.

4.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL CEREBELO

El cerebelo (del latín, “pequeño cerebro”) es la estructura encefálica originada del mesencéfalo que se encuentra alojada en la fosa craneana posterior junto al puente y al bulbo raquídeo, formando el IV ventrículo (Figura 10). Se conecta al tronco encefálico mediante los pedúnculos cerebelosos superiores (al mesencéfalo), los medios (al puente) y los inferiores (al bulbo).

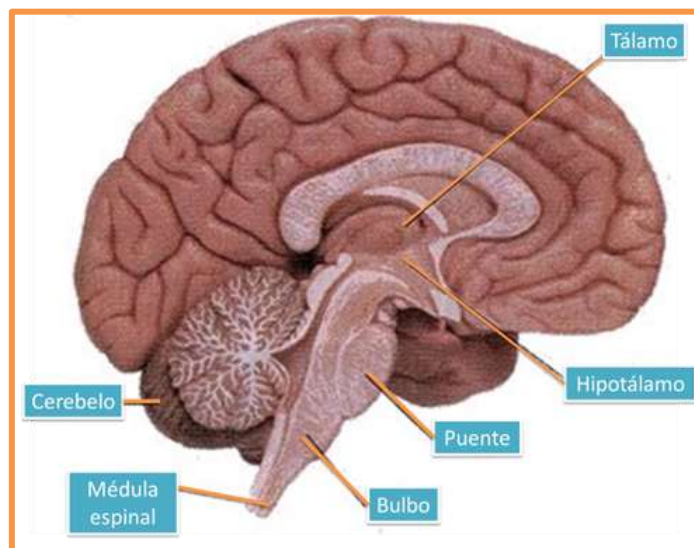


Figura 10. Ubicación del cerebelo. El cerebelo está alojado en la fosa craneana posterior, quedando por lo tanto inmediatamente detrás del IV ventrículo y debajo de los lóbulos occipitales; constituyendo parte de el junto al bulbo y al puente (Ross, M. y Pawlina, W. 2008).

El cerebelo es responsable del movimiento específico, ya que no sólo determina la velocidad con ayuda de los estímulos de los sistemas visual, auditivo, vestibular y somatosensitivo, sino que también dirige su curso. El cerebelo tiene funciones importantes en la propiocepción, tono muscular, mantenimiento de la postura, equilibrio y coordinación de movimientos hábiles voluntarios, así como en el aprendizaje y memorización de tareas motoras, como tocar un instrumento musical o manejar una bicicleta; todas estas funciones se realizan a nivel subconsciente (Patestas, M y Gartner, L. 2008).

El cerebelo está compuesto por dos hemisferios cerebelares y el vermis (del latín, gusano), que está separado de cada hemisferio por hileras poco profundas longitudinales. La superficie del cerebelo despliega elevaciones (puentes) delgadas, paralelas conocidas como folia y depresiones (hendiduras) conocidas como surcos, que otorgan un gran incremento en la superficie de la corteza cerebral. Como ya se ha mencionado, el cerebelo está conectado con la cara dorsal del tallo encefálico por tres pares de fascículos fibrosos prominentes, el superior, medio e inferior. En su superficie ventral, cerca del pedúnculo cerebelar medio, se encuentra en cada hemisferio una región pequeña, parecida a un bulbo, conocida como flóculo, está conectada a una región del vermis conocido como nódulo (Figura 11). El cerebelo consiste en una cubierta externa de sustancia gris y un núcleo de sustancia blanca que contiene a su vez los núcleos grises profundos identificados como Núcleo Dentado, Núcleo Emboliforme, Núcleo Globoso y Núcleo Fastigial (Figura 12) (Patestas, M y Gartner, L. 2008).

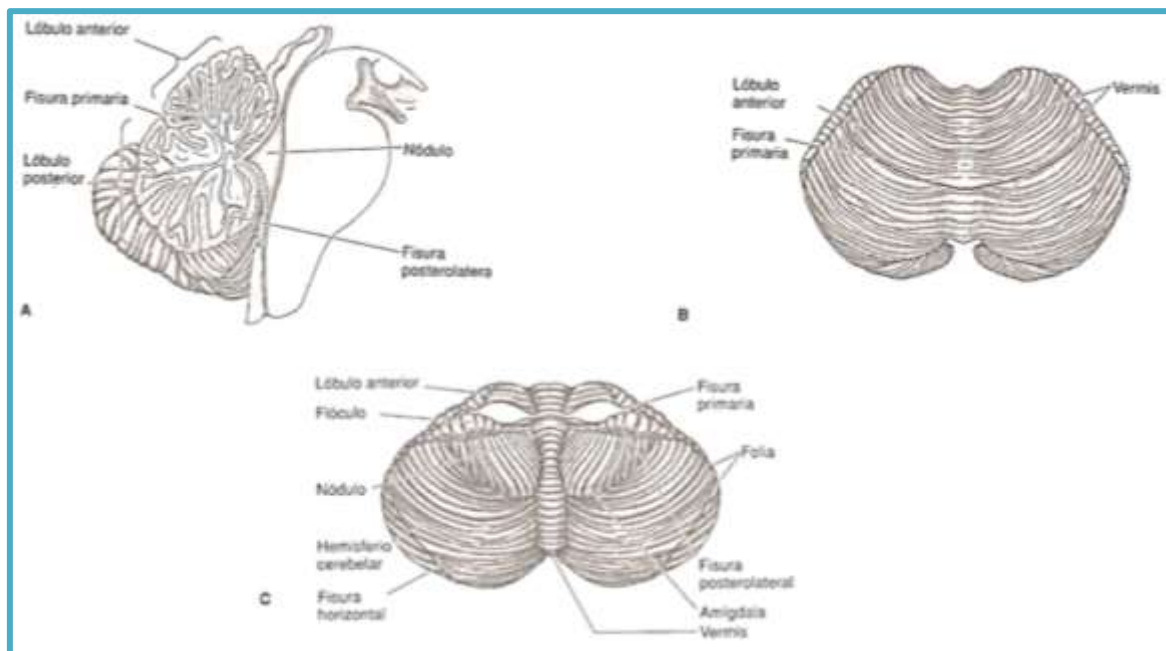


Figura 11. El cerebelo. A) Vista medio sagital. B) Vista dorsal y C) Vista ventral (Patestas, M y Gartner, L. 2008).

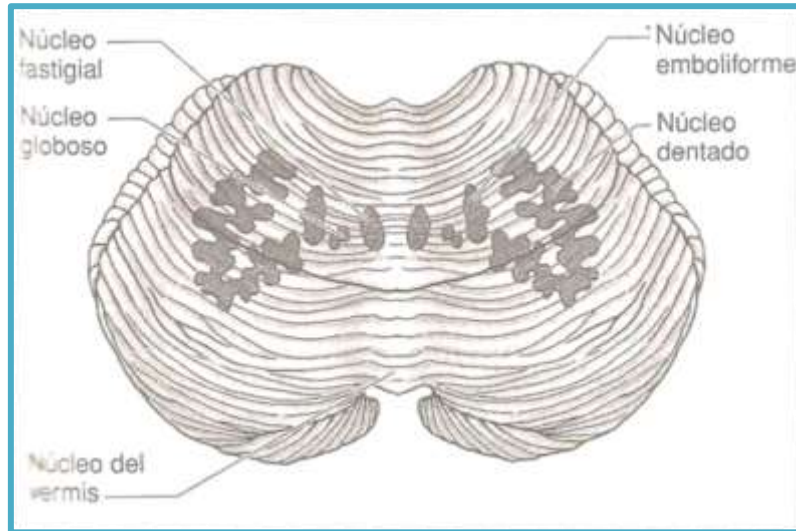


Figura 12. Ubicación de los núcleos cerebelares profundos (Patestas, M y Gartner, L. 2008).

La corteza cerebelar es más simple que la cerebral, pues está compuesta de sólo tres capas. La cantidad de neuronas de la corteza cerebelar supera a la de la cerebral y la organización neuronal de la corteza cerebelar, a diferencia del cerebro, es homogénea a través de todas las regiones del cerebelo.

La corteza cerebelar consiste en una capa molecular externa que yace profunda a la piamadre, una capa celular media en donde se encuentran las células de Purkinje, y una granular interna que se encuentra en la superficie de la sustancia blanca cerebelar (Figura 13). La corteza cerebelar contiene cinco tipos distintos de células nerviosas: estelares, en canasta, de Purkinje, granulares y de Golgi (células estelares internas). En la tabla 4 se hace un resumen a cerca de cada una de los diferentes tipos de células nerviosas que integran la corteza cerebelar.

Aunque la capa molecular aloja células estelares y en canasta (ambas interneuronas inhibitoras), está compuesta mayoritariamente por las dendritas de las células de Purkinje y fibras paralelas de las células granulares. Por su parte, la capa de células de Purkinje (la capa intermedia), está ocupada, como el nombre lo indica, por los cuerpos celulares de células de Purkinje que solo se encuentran en cerebelo.

La capa granular es la más profunda y gruesa, aloja en su mayor parte células granulares y algunas de Golgi; además, esta capa también contiene complejos sinápticos, conocidos como glomérulos cerebelares (Figura 13).

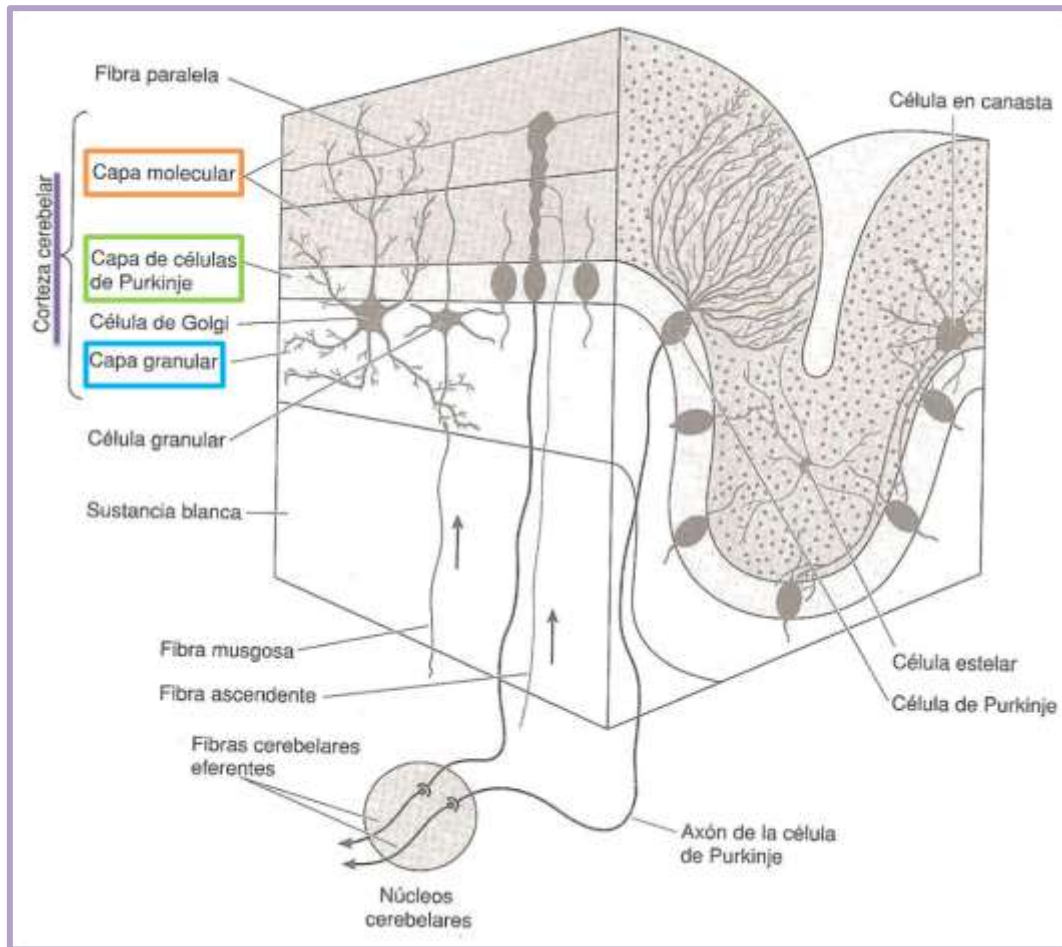


Figura 13. Corteza cerebelar y sus capas celulares componentes. La corteza cerebelar se divide en 3 principales capas: la molecular (superior, recuadro naranja), la de las células de Purkinje (intermedia, recuadro verde) y la granular (inferior, recuadro azul); cada una de ellas se compone de diferentes tipos celulares (Patestas, M y Gartner, L. 2008).

Tabla 4. Neuronas de la corteza cerebelar.

Célula	Localización del cuerpo celular	Localización del axón	Localización de la dendrita	Tipo de sinapsis del axón y neurotransmisor	El axón establece sinapsis con
Granular	Capa granular	Capa molecular donde forma fibras paralelas		Excitadora (glutamato)	Dendritas de las células de Purkinje, estelares externas, en canasta y de Golgi
De Golgi	Capa granular	Capa granular	Las tres capas de la corteza	Inhibidora (GABA)	Glomérulos para modular la transmisión de las señales de las fibras musgosas a las células granulares
De Purkinje	Capa de Purkinje	Sustancia blanca del cerebro	Capa molecular; en un solo plano; van perpendicular a las fibras paralelas		Núcleos cerebelares profundos; también algunos se proyectan al núcleo vestibular
Estelar externa	Capa molecular	Capa de células de Purkinje			Células de Purkinje
En canasta	Capa molecular	Capa de células de Purkinje y molecular			De uniones similares a canasta con el cuerpo celular de Purkinje

GABA: ácido γ-aminobutírico.

(Patestas, M y Gartner, L. 2008)

El sostén de las neuronas del sistema nervioso central consiste en variedades de células inicialmente consideradas como no excitables, en conjunto denominadas neuroglia. Las células de la neuroglia en general son más pequeñas que las neuronas y se encuentran entre 5-10 veces más en el SNC; constituyen

aproximadamente el 50% del volumen total del encéfalo y la médula espinal. Hay cuatro tipos principales de células neurogliales: 1) astrocitos, 2) oligodendrocitos, 3) células de la microglía y 4) células ependimarias.

En el cerebelo, a parte de las células regulares de la glía, los oligodendrocitos y los astrocitos protoplásmicos comúnmente encontrados en la capa granular, hay otras células gliales características, la glía de Bergmann y la glía de Fañanás (Figura 14) (Kahle, W y Frotscher, M. 2003).

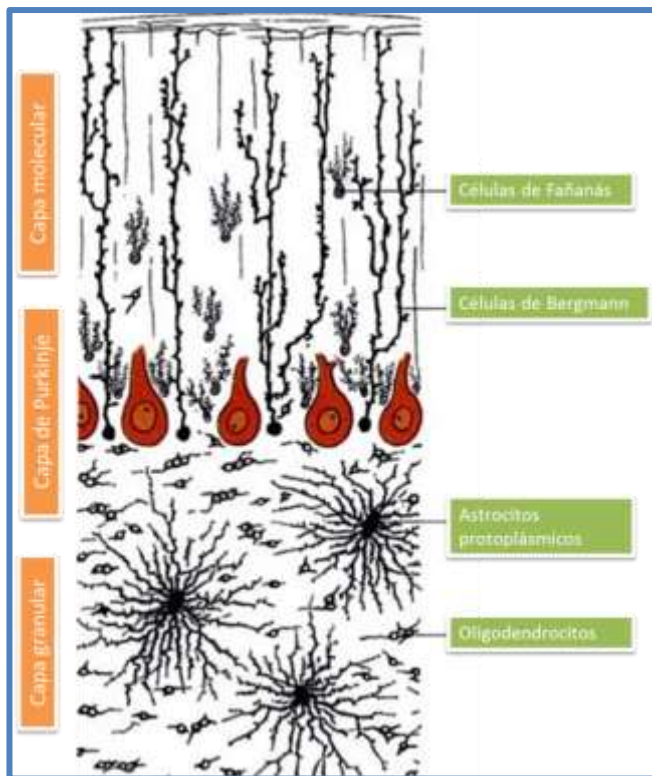


Figura 14. Ilustración de la ubicación de las células gliales en las diferentes capas del cerebelo (Kahle, W y Frotscher, M. 2003).

Las células de la glía de Bergmann son astrocitos que extienden largas fibras radiales a lo largo de todo el cerebelo; se ha sugerido que este andamio formado por las fibras radiales, juega un papel importante dentro de la organización de los circuitos cerebelares. Se ha encontrado que los axones de las células estelares crecen a lo largo de las fibras de la glía de Bergmann, y se han observado sinapsis en la intersección de las fibras de la glía de Bergmann y las dendritas de las Células

de Purkinje, sugiriendo que la glía de Bergmann sirve como un andamio intermediario para la inervación entre las células de Purkinje- Estelares (Figura 15). Ésta adhesión entre los axones de las células estelares y las fibras de la glía de Bergmann está mediada por la molécula de adhesión CHL1 (*Close Homologue of L1*; Homóloga cercana a L1). En animales deficientes de CHL1, se ha observado que los axones de las células estelares no se unen a las fibras de la glía de Bergmann, propiciando que éstos crezcan en trayectorias aberrantes y disminuyan el número de sinapsis con las células de Purkinje (Chao, D.; Ma, L. y Shen, K. 2009).

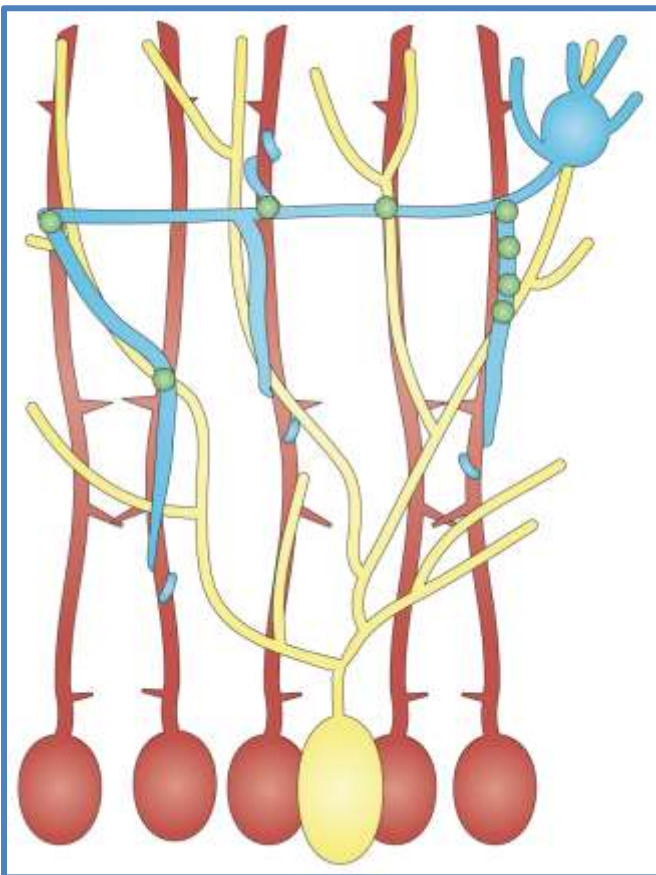


Figura 15. Importancia de las células de la glía de Bergmann. Las células de Purkinje (amarillo) reciben el inicio sináptico (mostrado en verde) de las células estelares (azules) solo en la fracción distal de sus dendritas. La glía de Bergmann (rojo) actúa como andamio entre los axones de las células estelares y la sinaptogénesis sobre las dendritas de las células de Purkinje. (Chao, D.; Ma, L. y Shen, K. 2009)

Las células de la glía de Fañanás se sitúan en la capa molecular (Figura 14), aunque son variaciones de astrocitos, como las células de la glía de Bergmann, sus fibras no se alargan hasta la piamadre como las de Bergmann; presentan una estructura alargada como una pluma (Kahle, W y Frotscher, M. 2003).

El movimiento se produce por acciones complejas de los ganglios basales del cerebelo (que son grandes colecciones de cuerpos celulares incrustados en la profundidad de la materia blanca del cerebro) y de la corteza cerebral. Los ganglios basales inician la actividad motora y modulan la salida cortical relacionada con ésta, el cerebelo funciona en la coordinación del movimiento, mientras que la corteza cerebral participa en la planeación y ejecución de los movimientos voluntarios. El cerebelo y los ganglios basales ejercen su influencia en el tallo encefálico y médula espinal, y en consecuencia, en la actividad motora de manera indirecta al regular la salida de la corteza motora primaria y áreas promotoras de la corteza motora secundaria (Patestas, M y Gartner, L. 2008).

Los estímulos de la corteza motora y de los sistemas visual, auditivo, vestibular y somatosensitivo son canalizados al cerebelo donde se integran y luego se utilizan para planear y coordinar la actividad motora; esto es, el cerebelo tiene una función clave en la ejecución de una tarea motora relacionada con el tiempo, velocidad, dirección y precisión de la actividad muscular, ya sea que se trate de un solo músculo o grupos de éstos (Patestas, M y Gartner, L. 2008).

4.2. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE RETINA

La retina, que deriva de las capas interna y externa de la cúpula óptica, es la más interna de las tres tunicas concéntricas del globo ocular (Figura 16). Está compuesta por dos capas básicas:

- Retina nerviosa o retina propiamente dicha, la capa interna que contiene los fotorreceptores.
- Epitelio pigmentario de la retina (EPR), la capa externa contigua y adherida con firmeza a la capa coriocapilar de la coroides a través de la membrana de Bruch.

Entre las dos capas de la retina hay un espacio potencial. Las dos capas pueden separarse mecánicamente durante técnicas histológicas empleadas para la

preparación de la muestra; sin embargo, también puede ocurrir en las personas vivas como consecuencia de enfermedades o traumatismos oculares.

En la retina nerviosa se distinguen dos regiones o porciones con función diferente:

- La región no fotosensible (porción no visual): ubicada delante de la ora serrata, que reviste la superficie interna del cuerpo ciliar y la superficie posterior del iris.
- La región fotosensible (porción óptica): que reviste la superficie interna del ojo, por detrás de la ora serrata, excepto donde es perforada por el nervio óptico. (Figura 16) (Ross, M. y Pawlina, W. 2008)

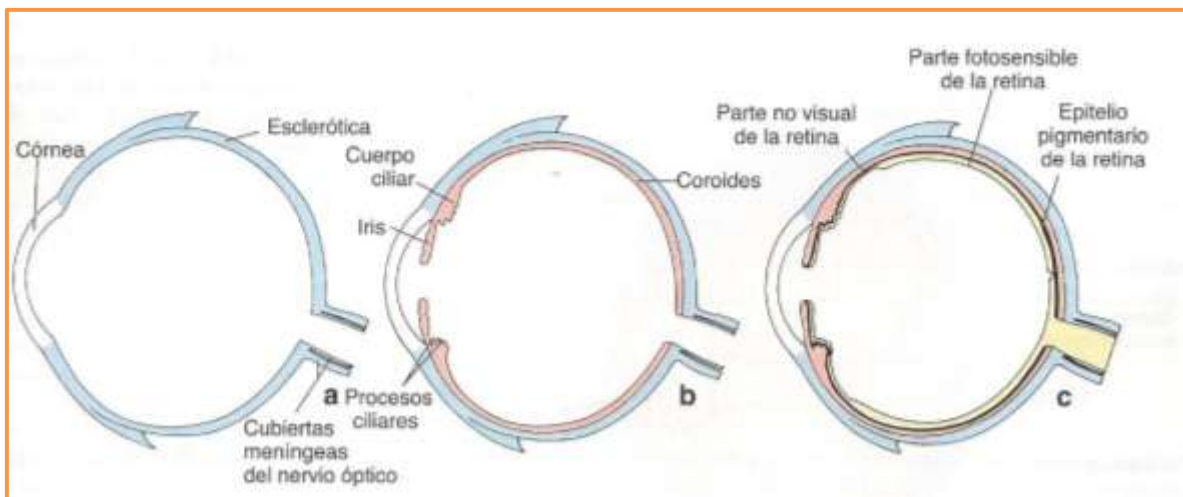


Figura 16. Diagrama esquemático de las tunicas del globo ocular. La pared del globo ocular está organizada en tres capas concéntricas separadas a) una externa de sostén, llamada esclerocórnea o túnica fibrosa (en azul y blanco); b) una intermedia llamada úvea o túnica vascular (en rosa), y c) una interna fotosensible, que es la retina o túnica nerviosa (en amarillo) (Ross, M. y Pawlina, W. 2008).

El sitio en la retina donde el nervio óptico se origina se denomina disco óptico o papila óptica. Dado que la papila óptica carece de fotorreceptores es un punto ciego en el campo visual (Figura 17).

La fovea central aparece como una depresión pequeña (1.5 mm de diámetro) poco profunda situada a unos 2.5 mm por fuera del disco óptico; su región central, que recibe el nombre de foveóla, mide alrededor de 200 μm de diámetro (Figura 17). Es la región de mayor agudeza visual al estar especializada para la discriminación de los detalles y la visión de los colores, debido a que en este sitio la mayoría de las capas de la retina están muy reducidas o faltan, con excepción de la capa de fotorreceptores, que consiste en conos más delgados y largos que en cualquier otra parte y no hay vasos retinianos, lo que permite que la luz llegue sin obstrucciones hasta el segmento externo de los conos. La proporción entre los conos y las células ganglionares es cercana a 1:1 (Ross, M. y Pawlina, W. 2008)

La mácula lútea rodea la fovea central (Figura 17) y mide alrededor de 5.5 mm de diámetro. Es amarillenta a causa de su contenido del pigmento llamado xantofila. Esta región es avascular. Aquí las células retinianas y sus prolongaciones, en especial las células ganglionares, se apilan a los lados de la fovea de manera que la luz llegue sin obstáculos a esta zona muy sensible de la retina (Ross, M. y Pawlina, W. 2008).

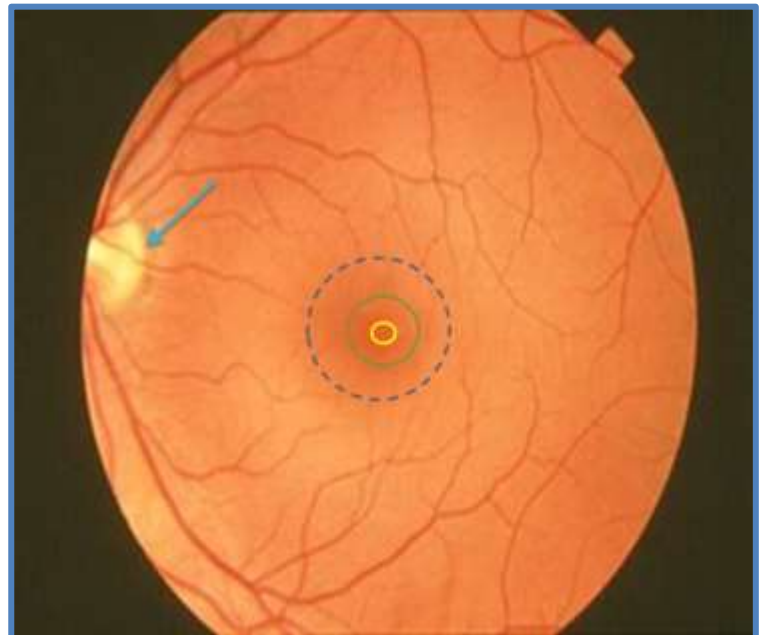


Figura 17. Fondo de ojo. Retina normal. La flecha señala a el disco óptico; el círculo punteado azul señala a la mácula, el círculo verde indica la fovea y el círculo amarillo señala a la foveóla. (Ganong, W. 2002)

La retina está compuesta de 10 capas (Figura 18) (Ross, M. y Pawlina, W. 2008); del exterior hacia el interior son:

1. Capa pigmentaria o epitelio pigmentario. En realidad no pertenece a la retina nerviosa sino que está asociada con ella. Sirve para absorber la luz, aislar las células retinianas de las sustancias que transporta la sangre, participa en la restauración de la fotosensibilidad de los pigmentos visuales que se disociaron en respuesta a la luz y se encarga de fagocitar y eliminar los discos membranosos de los conos y bastones.
2. Capa de conos y bastones. Contiene los segmentos externo e interno de las células fotorreceptoras.
3. Capa limitante externa. Corresponde al límite superficial de las células de Müller.
4. Capa Nuclear externa. Contiene los cuerpos celulares de los conos y bastones.
5. Capa plexiforme externa. Se hallan las prolongaciones de los conos y los bastones; así como las prolongaciones de las células horizontales, las células amácrinas y las neuronas bipolares.
6. Capa nuclear interna. Contiene los cuerpos celulares de las células horizontales, amácrinas, bipolares y de Müller.
7. Capa plexiforme interna. Se encuentran las prolongaciones de las células horizontales, amácrinas, bipolares y ganglionares que establecen sinapsis entre si.
8. Capa ganglionar. Contiene los cuerpos celulares de las células ganglionares.
9. Capa de fibras del nervio óptico. Formada por las prolongaciones axónicas de las células ganglionares que salen de la retina hacia el cerebro.
10. Capa limitante interna. Compuesta por la lámina basal de las células de Müller.

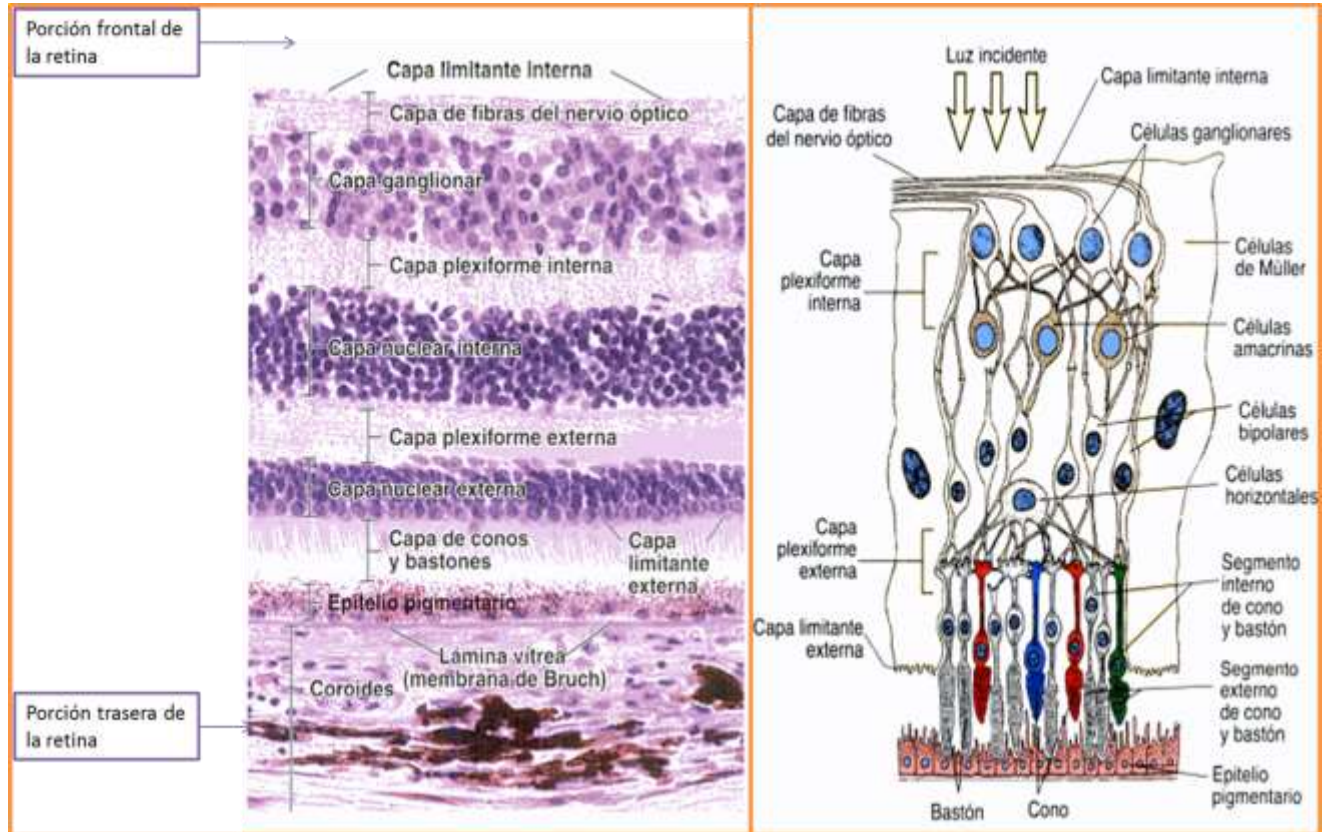


Figura 18. Ilustración de la retina. Corte histológico de retina humana en donde se señalan las capas de la misma (izquierda) y dibujo esquemático de las capas de la retina (derecha) (Ross, M. y Pawlina, W. 2008).

Los conos y bastones son las células fotorreceptoras de la retina. La retina contiene aproximadamente 120 millones de bastones y 7 millones de conos (Roos, M. y Pawlina, W. 2008). Cada fotorreceptor está compuesto por tres partes (Figura 19):

- Segmento externo: que es más o menos cilíndrico o cónico (de ahí las denominaciones de conos y bastones respectivamente). Esta porción del fotorreceptor se relaciona estrechamente con las microvellosidades de las células del epitelio pigmentario contiguo. Ésta es la parte fotosensible.
- Pedículo de conexión: contiene un cilio compuesto por nueve dobletes periféricos de microtúbulos que parten de un cuerpo basal. Ese pedículo es la porción estrecha de la célula que se une el segmento interno. En esta región, una prolongación delgada que se afina en su extremidad libre (llamada

prolongación calicial) surge del extremo distal del segmento interno para rodear la porción proximal del segmento externo.

- Segmento interno: Contiene organelos típicos de las células activas en la síntesis de proteínas, es decir, contiene la maquinaria metabólica que sustenta la actividad de los fotorreceptores.

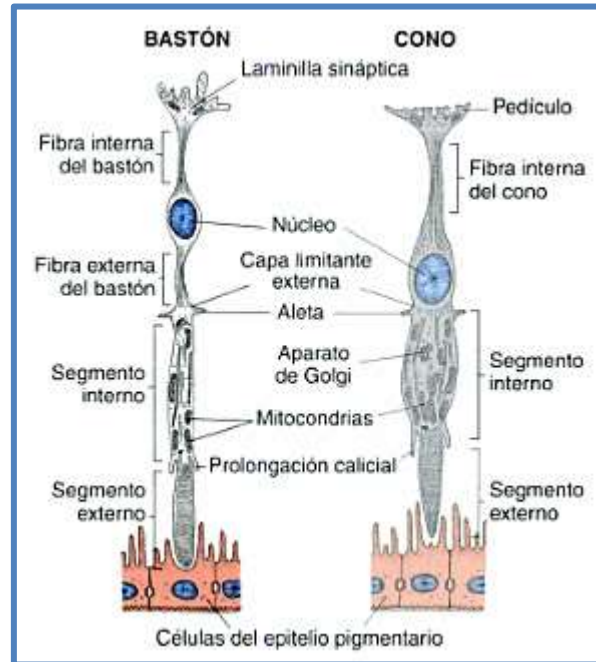


Figura 19. Diagrama esquemático de la ultraestructura de los conos y bastones. (Roos, M. y Pawlina, W. 2008)

Desde el punto de vista funcional, los bastones son más sensibles a la luz y son los receptores utilizados en condiciones de baja intensidad luminosa o penumbra, es decir, están asociados a la visión blanco-negro y la visión en la oscuridad (Guyton, A. y Hall, J. 2006). Los pigmentos de los bastones tienen una absorción máxima en los 496nm del espectro visual y la imagen obtenida está compuesta por tonos de gris. Por otro lado, los conos están asociados a la visión de color. Hay tres clases de conos, los L, M y S, sensibles a las longitudes de onda largas, medianas y cortas respectivamente; cada clase de cono posee un tipo diferente de molécula de pigmento visual que es activada por la absorción de luz en las longitudes de onda del azul (420 nm), del verde (531 nm) y del rojo (588 nm).

La proteína rodopsina (púrpura visual) de los bastones inicia el estímulo visual cuando se decolora con la luz; ésta sustancia está presente en forma globular sobre la superficie externa de la bicapa lipídica de los discos membranosos. En los conos el pigmento visual de los discos membranosos es el fotopigmento llamado yodopsina. Tanto la yodopsina como la rodopsina poseen una subunidad fijada a la membrana que se denomina opsina y un segundo componente que se conoce como cromóforo. La opsina de los bastones es la escotopsina mientras que las opsinas de los conos se llaman fotopsinas. El cromóforo de los bastones es un carotenoide derivado de la vitamina A cuyo nombre es retinal (Roos, M. y Pawlina, W. 2008).

Además de los conos y bastones, también existen otros tipos de células en la retina (Figura 18) (Guyton, A. y Hall, J. 2006):

- Células horizontales. ubicadas en la capa nuclear interna, transmiten señales horizontalmente en la capa plexiforme externa de los conos y bastones a las células bipolares.
- Células bipolares. Se encuentran en la capa nuclear interna, transmiten señales de manera vertical de los conos, bastones y células horizontales a la capa plexiforme interna, en donde sinaptan con las células ganglionares y las células amácrinas. Se pueden distinguir tres tipos de células bipolares en base a su morfología: las enanas, en bastón y planas; y dos en base a su función: las células bipolares despolarizantes y las hiperpolarizantes (Guyton, A. y Hall, J. 2006).
- Células amácrinas. Se encuentran dentro de la capa nuclear interna. De manera morfológica o histoquímica, se han identificado alrededor de 30 tipos, de las cuales, solo se conoce la función de aproximadamente 6, siendo todas diferentes. Un tipo de células amácrinas forman parte de la vía directa para la visión por bastones: el estímulo viaja de los bastones a las células bipolares, luego a las células amácrinas y de ahí a las células ganglionares. En cierto modo, la mayoría de las células amácrinas son interneuronas que ayudan a analizar las señales visuales antes de que salgan de la retina.

- Células ganglionares. Se encuentran tres tipos, las llamadas células W, X y Y. La células W constituyen el 40% de la capa ganglionar, son pequeñas (10 μm de diámetro) y su velocidad de transmisión es lenta (8m/seg); estas células reciben principalmente las señales de los bastones transmitidas por las pequeñas células bipolares; éstas células parecen ser especialmente sensibles a la detección de movimientos direccionales en el campo de visión. Las células X son las más abundantes al ocupar el 55% del total de células ganglionares; son medianas (10-15 μm de diámetro) y transmiten a una velocidad de 14m/seg. Al parecer son las encargadas de la transmisión de la visión a color. Las células Y se encuentran en menor proporción en la capa ganglionar (5%), son las más grandes (35 μm) y las que mayor velocidad de transmisión poseen (50m/seg). Estas células responden a los cambios rápidos en la imagen visual, tanto por un movimiento rápido, como por un rápido cambio en la intensidad de la luz, ya que envían la señal en fracción de segundos.
- Células de Müller (Glía de Müller). Son astrocitos que forman el armazón para toda la retina. Participan en funciones específicas como el mantenimiento del ambiente iónico (bombeo de K^+), y la estratificación durante el desarrollo (Gal.B. et.al. 2000)

4.3. EL GEN *ATXN7* Y FUNCIÓN DE ATAXINA 7

Como se mencionó previamente, la proteína ataxina 7 es codificada por el gen *ATXN7*, el cual se encuentra ubicado en brazo corto del cromosoma 3 en la región 1, banda 4, sub-banda 1. El gen *ATXN7* contiene 13 exones de 69-979pb de longitud, de los cuales 11 son codificantes (ENSEMBL.2013). De acuerdo al esquema elaborado por Einum, D. y colaboradores, el codón de inicio (ATG) se encuentra en el exón 3 al igual que los repetidos CAG (Figura 20) (Einum, D. et.al. 2003; NM_000333.3, NCBI 2013). El gen *ATXN7* es polimórfico en relación al número de repetidos CAG que presenta; aproximadamente el 75% de los alelos normales presentan 10 repetidos CAG, mientras que los alelos con penetrancia reducida

oscilan entre los 34-36 repetidos, una vez pasado el umbral de 36 repetidos, se habla entonces de que el alelo tiene penetrancia completa (Michalik, A. et.al. ,2004).



Figura 20. Estructura genómica de ATXN7 (no dibujado a escala). Los exones 3, 12 y 13 están representados por unos rectángulos; se puede observar que en el exón 3 se indica el codón de inicio (ATG), así como la presencia de los repetidos CAG. Las rayas dobles inclinadas representan el DNA genómico no ilustrado (Einum, D. et.al. 2003).

El gen *ATXN7*, presenta intrones que varían desde 233pb hasta casi 40kb de tamaño, trayendo como resultado que el tamaño total del gen sea cerca de 140kb. (OMIM. 2012) Éste gen codifica para 14 transcritos (ESEMBL. 2013), entre los cuales, las isoformas “a” y “b” son los de mayor importancia.

El mRNA de la isoforma “a” tiene un tamaño de 7242 pb y se traduce en una proteína de 892 aminoácidos con un peso de 95.5 kDa. Dentro de la célula ésta isoforma se encuentra principalmente en núcleo, asociada a la matriz nuclear y el nucléolo; es posible que exista un intercambio de su localización entre el núcleo y el citoplasma. Por otro lado, el tamaño del transcrito de la isoforma “b” es de 6866pb, y se encuentra en citoplasma (Cancel, G. et.al. 2000). La isoforma “b” se diferencia de la isoforma “a” por presentar un exón alternativo (exón 12b) (Strom, A., Forsgren, L. y Holmberg, M. 2005) que causa el desplazamiento del marco en la región 3’ codificante, además de poseer una UTR 5’ incompleta debido al procesamiento alternativo del RNA (NCBI.2013). Como consecuencia de éste procesamiento, la isoforma “b” de ataxina 7 presenta un extremo carboxilo terminal (CT) diferente (aminoácidos 888 – 892) (UniProt. 2013).

Ambas isoformas se expresan en SNC; se sabe que la isoforma “a” es la más abundante y se expresa preferencialmente en los tejidos periféricos, mientras que la isoforma “b” es altamente expresada en lóbulo frontal, músculo esquelético y cordones espinales (Kaytor, M. et.al. 1999; Taylor, J. et.al. 2006; Nakamura, Y. et.al. 2012). A pesar de esto, se considera a la isoforma “a” como la canónica.

Se han encontrado al menos 3 señales de localización nuclear (NLS) y una señal de exporte nuclear (NES) tipo leucina en la secuencia de ataxina 7, lo cual indica que ataxina 7 tiene funciones tanto en citoplasma como en núcleo (Figura 21). Así también se sabe que ataxina 7 se exporta a núcleo vía CRM-1, como muchos otras señales ricas en leucina (Taylor, J. et.al. 2006)



Figura 21. Esquema de ataxina 7 humana. Se señala la ubicación de los repetidos CAG, la señales de exportación nuclear (NES) y las señales de localización nuclear (NLS) (Taylor, J. et.al. 2006).

Al igual que la huntingtina, proteína alterada en la enfermedad de Huntington, la ataxina 7 tiene dentro de su secuencia sitios de corte reconocidos por caspasa 7 (Garden G. y La Spada, A. 2008). Los sitios de corte residen en los aminoácidos 266 o 344, ya que el sitio difiere *in vivo* que *in vitro* (McCullough, S. y Grant, P. 2010; Yu, X. et.al. 2012). Éste procesamiento se realiza tanto en la proteína normal como mutada. La escisión de la proteína normal puede ser una manera de regulación de la expresión de la proteína. Esta forma de procesamiento, además, origina la hipótesis de que los dominios amino y carboxilo terminal tienen diferentes funciones, pero aún es incierto. Por otro lado, la escisión de la proteína mutada se encuentra relacionada con la patogénesis, como se mencionará más adelante.

La localización de ataxina 7 en núcleo es esencial para la transcripción, esto se determinó mediante el estudio de una proteína de levadura homologa a ataxina 7

llamada Sgf73, la cual actúa como una subunidad del complejo co-activador de la transcripción SAGA (Spt- Ada- Gcn5- Acetiltransferasa). Éstos complejos están constituidos por proteínas largas que aumentan o promueven la interacción entre los activadores de transcripción unidos a DNA y el complejo de transcripción de RNA polimerasa II (Garden G. y La Spada, A. 2008).

El complejo SAGA posee actividad de histona acetiltransferasa otorgada por la presencia de la enzima Gcn5 (un componente del complejo). Se facilita el inicio de la transcripción por la acetilación de los residuos de lisina 9 y 14 de las histonas H3 en los nucleosomas adyacentes. En el humano, los homólogos del complejo SAGA son: TFTC (*TATA – binding protein-free TAF complex*), STAGA (Complejo SPT3/ TAF9/ GCN5 acetiltransferasa) y el complejo PCAF/GCN5, todos ellos contienen ataxina 7 y tienen actividad de histona acetiltransferasa (HAT) (Garden G. y La Spada, A. 2008; McCullough, S. y Grant, P. 2010).

En 2005, Palhan, V. y sus colaboradores. identificaron a la subunidad de 110 kDa del complejo STAGA como ataxina 7; esta subunidad presenta una asociación estequiométrica con la mayoría de los componentes del complejo STAGA (TRRAP, GCN5, ADA2b, TAF9, TAF5L, ADA3, SPT3, STAF36, y TAF12); así también, parece jugar un papel muy importante en el ensamblaje, gracias a un dominio de unión a zinc que se encuentra entre los residuos de aminoácidos 311- 406, y el mantenimiento de la función de dicho complejo, ya que se ha descrito que al emplear siRNAs específicos de *ATXN7*, se disminuyen no solo los niveles de ataxina 7, sino también de las subunidades GCN5 y STAF36 del complejo STAGA.(Figura 22) (Palhan, V. et.al. 2005)

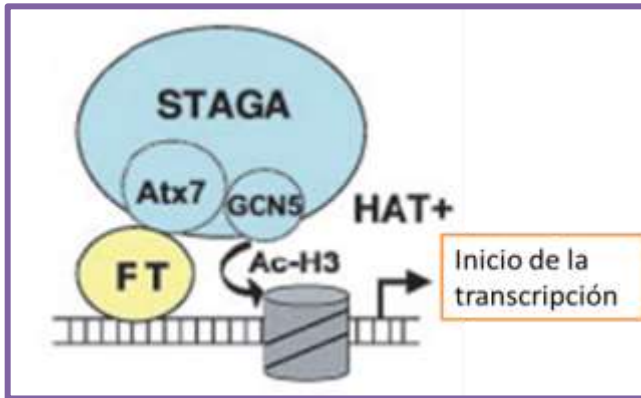


Figura 22. Complejo STAGA. Ataxina 7 (Atxn7) es una subunidad importante de interacción con la enzima GCN5 y los factores de transcripción (FT) para que se lleve a cabo la acetilación de la histona 3, facilitándose el inicio de la transcripción (Palhan, V. et.al. 2005).

El complejo STAGA, al igual que SAGA, no solo tiene la función de acetilar histonas, sino que también puede desubiquitinar a través de la asociación mediada por ataxina 7 con un subcomplejo formado por ATXN7L3 (*ataxin 7 like protein 3*), ENY2 y USP22, éste último es el encargado de desubiquitinar a la lisina 123 de la histona 2B. La presencia de un módulo de deubiquitinización en STAGA ha sido implicado directamente en la activación transcripcional mediada por receptores nucleares (McCullough, S. y Grant, P. 2010).

Recientemente se encontró que los niveles de ataxina 7 en núcleo y en citoplasma varían de acuerdo a la fase del ciclo celular. Ataxina 7 se mantiene predominantemente en núcleo y solo una pequeña porción se encuentra en citoplasma, sin embargo, antes de entrar a la fase M, se muestra un incremento en la concentración citoplasmática de ataxina 7 en la región perinuclear (Nakamura, Y; et.al. 2012). En el principio de la mitosis, la ataxina 7 co-localiza con la alfa tubulina, pero no con actina; cuando termina la mitosis, ataxina 7 se redistribuye al núcleo, aunque cantidades pequeñas permanecen en citoplasma (Nakamura, Y; et.al. 2012).

La alfa tubulina es un componente esencial de los microtúbulos que forman una red en la célula. Tanto la red de microtúbulos como la de fibras de actina están implicadas en diversos procesos celulares incluidas la motilidad y la división celular. Nakamura, Y; et.al. encontraron que ataxina 7 es importante para estabilizar la alfa tubulina de los microtúbulos, más no la beta actina. La estabilidad de los

microtúbulos es crucial en las neuronas para mantener la arquitectura del cuerpo celular y la consistencia de las estructuras neuronales. La estabilidad de alfa tubulina está dada por varios dominios de ataxina 7, dentro de los cuales la región poliQ no participa, por lo que la longitud del tracto de poliglutamina no afecta la interacción de ataxina 7 con los microtúbulos, ni su modulación. (Nakamura, Y; et.al. 2012).

4.4. ALTERACIONES A NIVEL MOLECULAR, CELULAR E HISTOLÓGICO

Cuando una proteína pierde su estructura automáticamente pierde su función; un aumento en el número de glutaminas presentes en ataxina 7 genera una conformación alterada, lo cual propicia que la proteína tenga una “ganancia de función”. En el caso de SCA7, la ataxina 7 mutada se pliega de tal manera que forma agregados. Cuando ataxina 7 mutada es procesada por la caspasa 7, la formación de agregados aumenta considerablemente, debido a que se les escinde la secuencia de transporte nuclear y los fragmentos restantes que portan el tracto poliQ expandido suelen adquirir una conformación alterada con hojas beta plegadas que propicia a la formación de agregados tanto nucleares como citoplasmáticos. Las inclusiones nucleares (NI's; del inglés *Nuclear Inclusions*), son las mayoritarias, y se encuentran situadas en este compartimiento debido a, como ya se había mencionado, la pérdida de la secuencia de exporte nuclear por escisión de la proteína completa (Garden, G y La Spada, A. 2008; Taylor, J. et.al. 2006).

La formación de los agregados nucleares de estos fragmentos genera un secuestro importante de diferentes proteínas, lo cual se relaciona directamente con la patogénesis. Entre los componentes secuestrados por ataxina 7 mutante se encuentran reguladores de la transcripción, proteínas poliglutamínicas, componentes del sistema ubiquitina/proteasoma, proteínas asociadas a muerte celular, proteínas compañeras y chaperonas (Lebre, A. y Brice, A. 2003), desregulando así varios procesos celulares (Figura 23).

Al secuestro de componentes del sistema ubiquitina proteasoma (UPS) se le ha atribuido el aumento de los agregados generados por la ataxina mutante, ya que de manera normal, la ataxina 7 es principalmente degradada por UPS (Yu, X, et.al. 2012). El secuestro de ataxina7 completa por estos agregados, y no los repetidos en la secuencia poliQ, explica la disminución en su función de estabilizar microtúbulos. (Nakamura, Y; et.al. 2012).

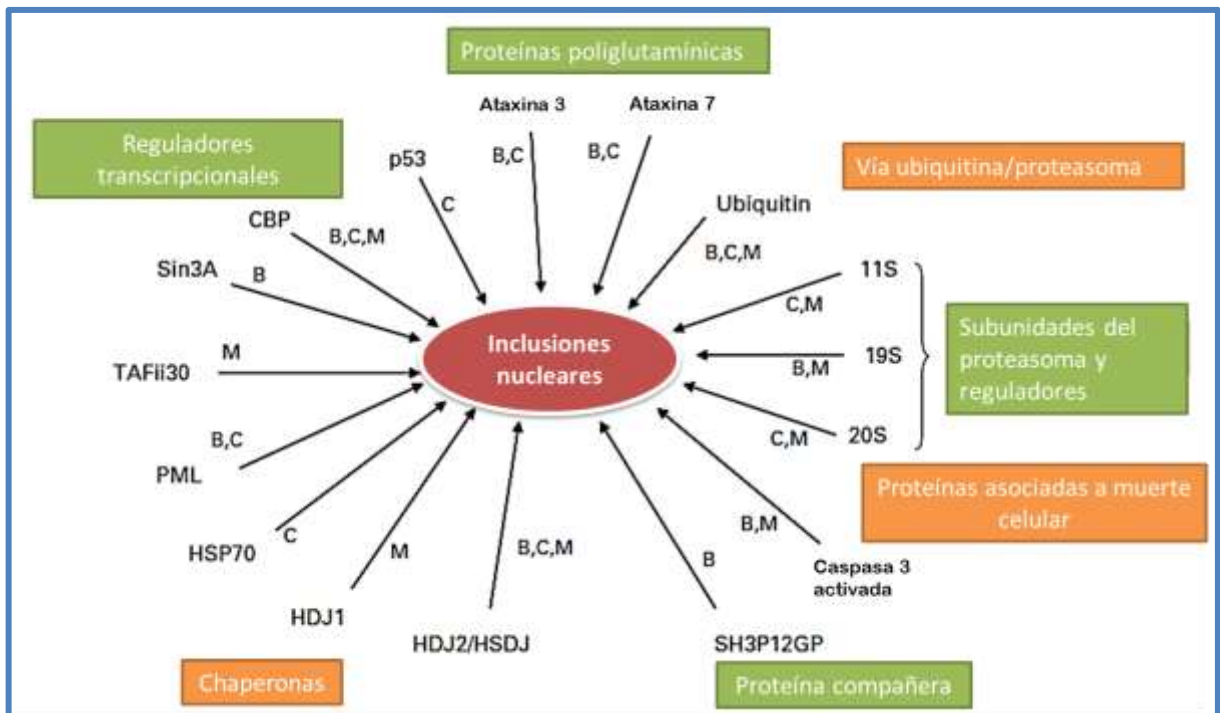


Figura 23. Composición de inclusiones nucleares (NI's) en cerebro de humano con SCA7 (B), modelos celulares de SCA7 (C) y Modelos murinos de SCA7 (M). CBP: CREB- binding protein (proteína de unión a CREB), PML: promyelocytic leukemia protein (proteína promielocítica leucemia), HSP: heat shock protein (proteína de choque de calor), HDJ1/2: proteins of the HSP40 family (proteínas de la familia HSP40), SH3P12GP: SORBS1 gene products (productos del gen SORBS1) (Lebre, A y Brice, A. 2003)

Los agregados intranucleares se pueden observar en el área degenerada (cerebelo, puente, retina), en el hipocampo e incluso cuando se trata de expansiones grandes, arriba de 180 repetidos CAG, se pueden encontrar en tejidos que no son del sistema nervioso como en el intestino, páncreas y el sistema cardiovascular

(Garden, G. 2012). Si se realiza un corte histológico del cerebelo, podremos ver que los agregados se encuentran tanto en las células de la capa granular como las de la capa molecular, pero no en las células de Purkinje (Figura 24), esto es contradictorio con la evidente disminución de la capa de las células de Purkinje. Al respecto, Garden, G. y La Spada, A. en 2008 sugirieron que el daño generado en la células de Purkinje, a pesar de no presentar agregados de ataxina 7 mutada, se debe a un efecto secundario del daño directo en las células de la glía de Bergmann. Los agregados de ataxina 7 también se generan en estos astrocitos, lo cual daña el transporte del neurotransmisor glutamato al exhibir una reducción en los niveles de transportador del glutamato (GLAST), por lo que se genera excitotoxicidad ligada a la sobreestimulación con glutamato (McCullough, S. y Grant, P. 2010).

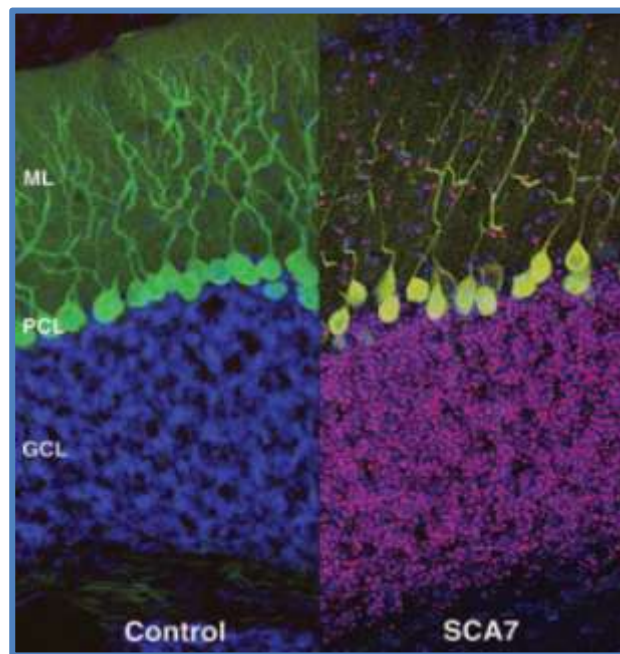


Figura 24. Inmunotinción de sección de cerebelo de ratón (Control) y ratón transgénico expresando ataxina 7 con 92 repetidos CAG (SCA7). La inmuno-tinción se realizó con anticuerpos específicos ataxina 7 (magenta) y calbindina (verde) respectivamente; así también se empleó el colorante DAPI, el cual tiñe los núcleos de azul (Garden, G y La Spada, A. 2008).

Por otro lado, cortes histológicos de retina (Figura 25) muestran que los agregados se encuentran tanto en la capa nuclear interna como en la externa. A nivel de la retina, también se observa una disminución de la capa nuclear externa, lo cual

es congruente con la degeneración de las células fotorreceptoras; además también se llega a observar la migración del pigmento melanina dentro de la retina atrofiada (Michalik, A. et.al. 2004). Un estudio demostró que los agregados se pueden encontrar en todas las capas de la retina de ratones transgénicos que expresaban ataxina 7 con 92 repetidos (La Spada, A. et.al. 2001).

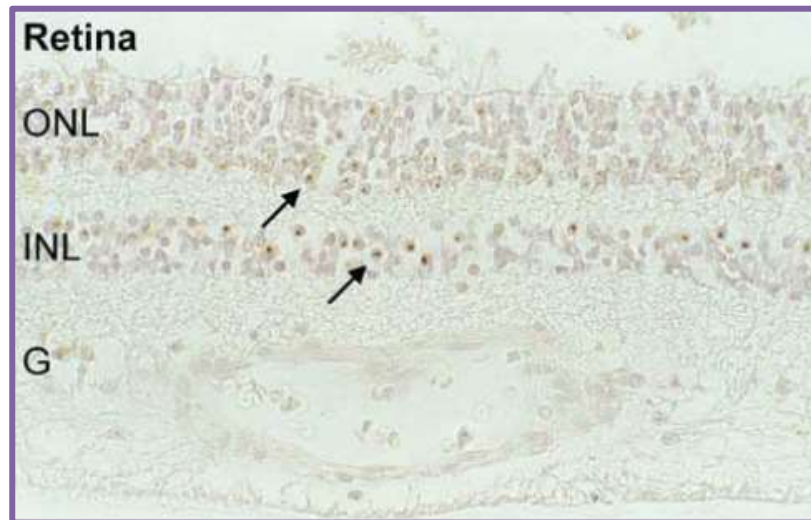


Figura 25. Corte histológico de retina humana de paciente con SCA7. Agregados (flecha) de ataxina 7 mutante detectados con anticuerpos CM189 en retina de un paciente de SCA7 con aproximadamente 120 repetidos (Michalik, A. et.al. 2004).

A la fecha, aún existe discrepancia si la formación de agregados intranucleares tiene un efecto tóxico o un efecto protector. De acuerdo a Takahashi y colaboradores, es posible que los agregados sean formados para secuestrar proteínas mutadas nocivas y el reclutamiento de proteínas del sistema ubiquitina proteasoma facilite el proceso de detoxificación. Las inclusiones podrían actuar como una especie de “ancla” para las proteínas mutadas y así proteger el núcleo (Takahashi, J. et.al. 2002).

Recientemente, se ha sugerido que ataxina 7 mutante induce el estrés oxidativo en la célula mediante la reducción directa e indirecta de la enzima antioxidante catalasa e incrementando la producción de ROS (especies reactivas de

oxígeno; Reactive Oxygen Species) de los complejos NOX (NADPH oxidase) en los astrocitos y microglia. Ajayi, A et.al. demostraron en un modelo celular, una correlación positiva entre los niveles de ROS y la agregación de ataxina 7 mutada y el descenso de la viabilidad; esto fue corroborado al encontrar una disminución en la toxicidad generada por ataxina 7 expandida al bloquear los complejos NOX o tratar las células en cultivo con antioxidantes (Ajayi, A. et.al. 2012).

4.4.1. ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN DEL COMPLEJO STAGA/ TFTC

Retomando que ataxina 7 forma parte del complejo co-activador de la transcripción STAGA, se ha observado que en presencia de una expansión en el número de repetidos CAG en el gen *ATXN7*, provoca una disminución en los niveles de ADA2b, SPT3 y TAF12. TAF12 es esencial para la actividad HAT nucleosomal de STAGA y para la incorporación de SPT3 al complejo; por su parte ADA2b sirve como factor de unión con GCN5, permitiendo la acetilación de las histonas; por tanto, al haber una disminución de estas proteínas críticas, hay también una disminución en el reconocimiento del nucleosoma dependiente de GCN5 y de la función HAT de STAGA, trayendo como consecuencia una desregulación del mecanismo transcripcional (Palhan, V. et.al. 2005). También se ha demostrado que la ataxina mutada se une al complejo STAGA a pesar de la presencia de ataxina 7 normal (Figura 26); ésta versión del complejo se une a su vez a la cromatina, pero es inestable para acetilar nucleosomas asociados y por tanto falla. A esta serie de efectos provocados por ataxina 7 mutante se le conoce como dominancia negativa (Palhan, V. et.al. 2005).

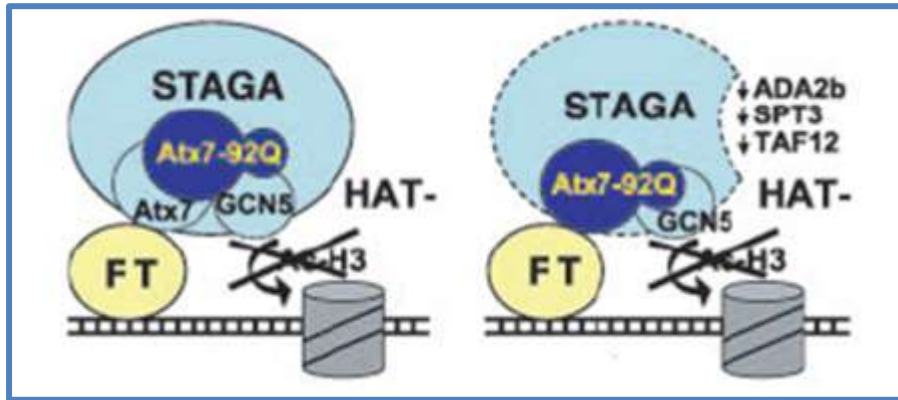


Figura 26. Ataxina 7 mutante asociada al complejo STAGA. Modelos que ilustran la interacción de ataxina 7 mutada con 92 repetidos cuando ataxina 7 sana se encuentra en STAGA (izquierda) o cuando la sustituye del complejo (derecha) (Palhan, V. et.al. 2005).

Por otro lado, Helmlinger y su equipo plantean que existe una hiperacetilación de genes por parte de STAGA cuando ataxina 7 se encuentra mutada, contraponiéndose con lo propuesto por el grupo de Palhan. Esto surgió de la observación de una severa descondensación de cromatina dentro del núcleo de las células de la retina que presentaban ataxina 7 expandida (Helmlinger, D. et.al. 2006). Los autores encontraron que la acetilación de la lisina 9 y 14 estaba aumentada en los genes desregulados, mismos que se trataban de los que presentaban una fuerte expresión; esto debido a que los complejos STAGA/TFTC, que incluían la ataxina mutada, se mantenían un largo tiempo “ocupando” la cromatina, por lo que se produjo una hiperacetilación de genes blanco a los que estaban asociados (McCullough, S. y Grant, P. 2010). De manera a la par, la hiperacetilación de los genes blanco propicia el reclutamiento de más complejos STAGA/TFTC (Figura 27), trayendo como consecuencia una mayor descondensación de la cromatina, lo cual a su vez provoca una “dilución” de los factores de transcripción (Helmlinger, D. et.al. 2006)

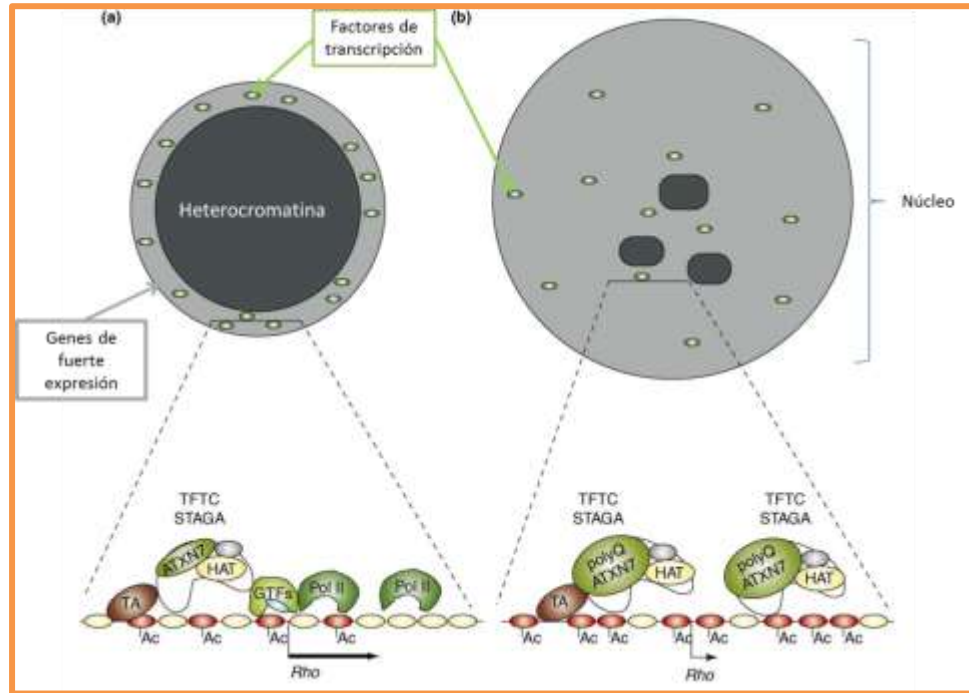


Figura 27. Modelo del mecanismo por el cual ataxina7 expandida genera toxicidad en los fotorreceptores. A) núcleo normal, donde el complejo STAGA/TFTC se une correctamente con la cromatina y el factor de transcripción (TA) para dar paso al inicio de la transcripción del gen, en este ejemplo, que codifica para rodopsina (Rho). B) núcleo con heterocromatina descondensada, por tanto dilución de factores de transcripción; mayor reclutamiento de complejos STAGA/TFTC, por tanto mayor acetilación (Ac) de las histonas (Helmlinger, D. et.al. 2006).

La descondensación del núcleo no solo se ha asociado a la hiperacetilación de los genes, sino que Kizilyaprak y colaboradores, en 2011, plantearon que el rearrreglo nuclear observado en las células fotorreceptoras en condición patológica está correlacionado con la reducida expresión de la histona H1c; no se demostró si la disminución de la expresión de H1 es la responsable del padecimiento o es un efecto secundario del mismo. La hipótesis que se formuló fue que al unirse ataxina7 mutada al complejo SAGA, se lleva a cabo una desregulación de varios genes, entre los cuales se puede encontrar el gen codificante de H1c; alternatively, el mRNA o la proteína de H1c pueden estar secuestrados en las inclusiones nucleares, lo que explicaría los bajos niveles de H1c y el consecuente rearrreglo del núcleo (Kizilyaprak, C. et.al. 2011).

4.4.2. ALTERACIONES EN LA RETINA

La ataxia espinocerebelar tipo 7 se caracteriza por retinopatía causada por la degeneración de las células fotorreceptoras. La degeneración de la retina inicialmente afecta a los conos, lo cual concuerda con la clínica que posteriormente se mencionará (La Spada, et.al. 2001; Yefimova, M. et.al. 2010).

En las células fotorreceptoras, el factor de transcripción nuclear más abundante es CRX (*cone-rod homeobox*), éste contiene una región rica en poliglutamina, la cual interacciona directamente con la región poliQ de ataxina7, ya que CRX es dependiente del complejo STAGA. La interacción entre el tracto poli Q de ataxina7 y la región rica en poliglutamina de CRX se hace más fuerte a mayor número de repetidos (Chen, S. et.al. 2004; Palhan, V. et.al. 2005).

CRX regula la transcripción de numerosos genes importantes en las células fotorreceptoras, La Spada. et.al. y Hemlinger et.al. estudiaron los efectos de la expresión en retina de ataxina 7 mutada en ratones transgénicos. Observaron que existe alteración en la expresión de genes específicos de conos o de bastones dependientes de CRX: por ejemplo, en el caso de los conos, la expresión de los genes *Bcp* y *Carr* disminuye de forma importante; mientras que en caso de los bastones los genes *Rho*, *Gnat1*, *Pde6b* y *Rom* presentan una desregulación severa (La Spada, A. et.al., 2001; Hemlinger, D. et.al. 2006). Palhan, V y su equipo mencionan que ataxina 7 alterada disminuye la acetilación de las histonas H3 de los genes dependientes de CRX, provocando una disminución en su expresión (Palhan, V. et al. 2005).

Debido al daño generado por la presencia de Ataxina 7 expandida, los fotorreceptores mueren ya sea de manera apoptótica o no apoptótica. Histológicamente este patrón se conoce como “*dark stained neuronal death*” (Figura 28A); este fenómeno aún no está bien descrito, pero ha sido reportada en otros desordenes que implican a las poliglutaminas. La muerte no apoptótica excluye la

posibilidad de que las células presenten artefactos histológicos. Antes de la muerte no apoptótica, los bastones migran fuera de la capa nuclear externa hacia la región interna de la retina como mecanismo de supervivencia. La migración requiere que la célula fotorreceptora pierda todas las interacciones con las células vecinas. La modificación de la adhesión de la célula puede ser una consecuencia de la modificación en la forma de la misma (Figura 28B) durante la división celular (Yefimova, M. et.al. 2010). La migración y la muerte celular tienen como efecto final un adelgazamiento en la capa nuclear externa de la retina (La Spada, A. et. al. 2001; Michalik, A. et.al. 2004).

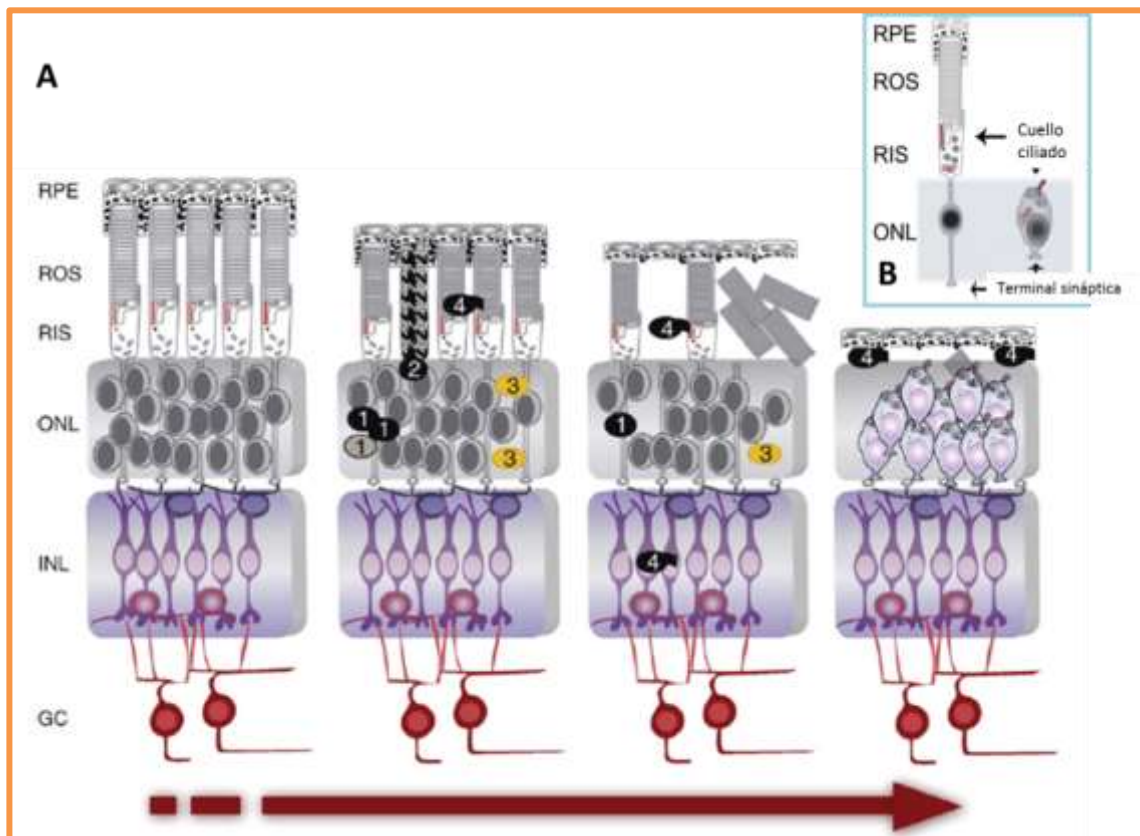


Figura 28. A) Deterioro de la retina en SCA7 en función del tiempo. B) Deformación del fotorreceptor y su ubicación dentro de las capas. RPE→ Epitelio pigmentario, ROS→ Segmento externo del bastón, RIS→ Segmento interno del bastón, ONL→ Capa nuclear externa, INL→ Capa nuclear interna y GC→ Capa ganglionar. Procesos: 1→Apoptosis, 2→Muerte no apoptótica. *Dark stained neuronal death*, 3→División celular y 4→Migración de bastones (Yefimova, M. et.al. 2010).

La muerte celular de los fotorreceptores ocurre en estadios tempranos, algunos conos pueden dividirse y entrar al ciclo celular; la división celular es abundante al inicio de la enfermedad, pero con la progresión de ésta va decreciendo. Cuando se genera un daño o hay degeneración de las células fotorreceptoras, se ha visto que las células de Müller, pueden diferenciarse en fotorreceptores (La Spada, A. et.al. 2001; Yefimova, M. et.al. 2010).

5. CUADRO CLÍNICO Y PARACLÍNICO

5.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Las afectaciones de SCA7 se pueden dividir de acuerdo a la región topográfica afectada en: ataxia cerebelosa, síntomas visuales y alteraciones extracerebelosas del sistema nervioso central.

5.1.1. ATAXIA CEREBELOSA

Es el síntoma dominante de esta enfermedad, y es consecuencia de la afectación directa al cerebelo y sus conexiones con el sistema nervioso (tractos espinocerebelares). Como en todas las ataxias cerebelares hereditarias, se presenta ataxia de la marcha y de las extremidades principalmente; entendiéndose como ataxia la incoordinación de los movimientos voluntarios, lo cual lleva a una marcha con base de sustentación amplia e inestable y a una disinerxia (pérdida en la armonía de los movimientos consecuencia de alteraciones en la fuerza, velocidad y precisión) de las extremidades. El daño cerebeloso se acompaña de otras alteraciones como es la disartria (lenguaje difícil de comprender), disfagia (dificultad para deglutir alimentos), dismetrías (alteración en el cálculo espacial) y disdiadococinesias (alteración para realizar movimientos alternados entre músculos agonistas y antagonistas) (Lebre, A. y Brice, A. 2003; Honti, V. y Vécsei, L. 2005; Horton, L. et.al. 2012; Garden, G. 2012).

5.1.2. SÍNTOMAS VISUALES

Estos son consecuencia de la degeneración retiniana, y van desde alteraciones en el eje tritan (ceguera parcial al azul y amarillo) hasta pérdida total de la visión, generalmente evolucionando a ceguera total a los colores y deficiencia visual de leve a severa. Es importante notar que la pérdida visual puede preceder, acompañar o seguir al inicio de la ataxia, además de que los síntomas visuales pueden ser muy profundos y estar acompañados de mínimos hallazgos oftalmoscópicos (Garden, G. 2012).

Durante la exploración de fondo de ojo, es común encontrar palidez del disco óptico, atrofia del tejido pigmentario y en la mácula, así como vasculatura pobre y en algunos casos membrana neovascular coroidea (Figura 29) (Michalik, A. et.al. 2004; Martin, JJ.2012).

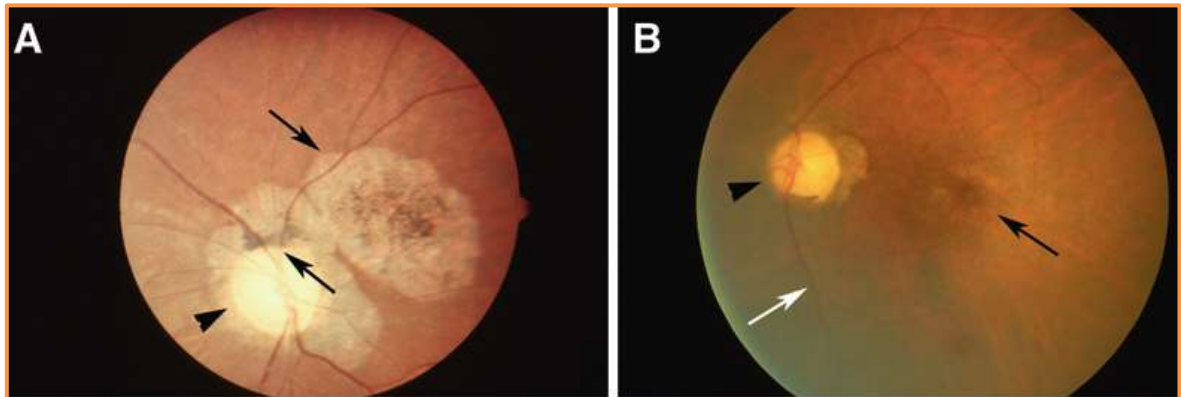


Figura 29. Fundoscopia de ojo de individuos afectados con SCA7. A) Imagen perteneciente a un individuo con número de repetidos desconocido que falleció a los 28 años; presenta disco óptico pálido (cabeza de flecha) y atrofia del epitelio pigmentario y de la membrana coroidea (flechas). B) Imagen perteneciente a un paciente de 40 años con 54 repetidos CAG, que manifiesta una atrofia macular (flecha negra), un disco óptico extremadamente pálido (cabeza de flecha) y una vasculatura empobrecida (Martin, JJ. 2012).

5.1.3. ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EXTRACEREBELOSAS

Se ha descrito afectación piramidal (consecuencia de lesiones en la vía piramidal encargada del movimiento voluntario), sin embargo ésta varía entre los pacientes (Tabla 5). Entre los signos que evidencian esta alteración se encuentran los reflejos de estiramiento muscular aumentados, signo de Babinski y espasticidad en miembros inferiores, también se han encontrado alteraciones en paliestesia (sensación a la vibración), pérdida de control en los esfínteres y anomalías oculomotoras; estas últimas son muy frecuentes e involucran varias áreas como son aletargamiento de los movimientos oculares (de seguimiento y sacádicos), oftalmoparecia/oftalmoplegía, nistagmus y movimientos sacádicos dismétricos (Lebre, A y Brice, A . 2003; Horton, L. et. al. 2012).

Los signos extrapiramidales (signos de afectación de vías involucradas en el movimiento que no es la vía piramidal) incluyen distonía (contracciones musculares sostenidas involuntarias que provocan torceduras y posturas anormales), mioquimias faciales (temblores espontáneos involuntarios que resulten insuficientes para mover una articulación), neuropatía periférica y deterioro mental; cabe mencionar que todos estos signos no se presentan tan comúnmente (Lebre, A y Brice, A. 2003). El déficit cognitivo y la psicosis han sido reportados, así como se han revelado déficits selectivos en la cognición social, demostrada por algunas pruebas neuropsiquiátricas (Sokolovsky, N. et.al. 2010). La presencia de demencia solo se ha mencionado en casos excepcionales como en una familia de Arabia Saudita reportada por Benton et.al. en 1998 (Martin, JJ. 2012).

Cabe mencionar que la población analizada por el grupo de Magaña, JJ. et.al. en el estado de Veracruz comparte las características clínicas que se han mencionado hasta el momento y que se resumen en la Tabla 5 (Magaña, JJ. 2013; Cerecedo, C. 2013).

Tabla 5. Características fenotípicas principales de 69 pacientes con SCA7, con una edad promedio de inicio de 29 ± 16 años, que presentan 51 ± 13 repetidos CAG.

Síntoma	Porcentaje (%)
Ataxia cerebelar	100
Disartria	98.5
Disminución de la agudeza visual	81
Reflejos exaltados	80
Disminución o abolición de reflejos	3
Signo de Babinski	55
Oftalmoplegía	54
Movimientos sacádicos lentos	63
Pérdida sensorial profunda	60
Alteraciones en el esfínter	55
Amiotrofia	25
Discapacidad auditiva	24
Neuropatía axonal	18
Mioquimia facial	13
Demencia	12
Rigidez extrapiramidal	14
Distonía	9
Ojos salidos	6
Nistagmus	2

Lebre, A y Brice, A. 2003

5.2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La expresión fenotípica de SCA7 es altamente variable, el principal modificador es el número de repetidos presentes en los alelos; a pesar de ello, la mayoría de los pacientes presentan ciertas características clínicas de manera constante aunque se manifiesten a edades diferentes (Horton, L. et. al. 2012). El rango de aparición de la SCA7 varía desde la infancia (con un curso acelerado y muerte temprana) hasta la quinta o sexta década de la vida (con progresión lenta tanto de la ataxia como de la degeneración retiniana).

En la infancia y en la niñez temprana, la ataxia puede no ser obvia, pero la atrofia muscular, debilidad e hipotonía son comunes. Existe un reporte de dos infantes con enfermedad severa con expansiones mayores a 200 y 300 repetidos, ambos presentaban hipotonía neonatal, retraso del desarrollo, trastornos de la alimentación, disfagia y falla cardíaca congestiva. Además se logró demostrar la atrofia cerebral y cerebelosa, así como enfermedad retiniana (Enevoldson, T. et.al. 1994).

En los casos infantiles, la degeneración del tallo encefálico y del cerebelo es tan rápida que la degeneración retiniana y la pérdida de la visión no suelen ser evidentes (Garden, G. 2012), lo que la hace muy difícil de distinguir de otras formas infantiles de SCA, como SCA2.

Cuando los síntomas iniciales ocurren antes o durante la adolescencia, la ceguera ocurre en algunos años, lo que se traduce en ceguera dentro de la primera década o incluso antes.

En adultos, la ataxia cerebelosa progresiva puede preceder el inicio de los síntomas visuales, sin embargo usualmente es inverso. La progresión de la enfermedad puede variar, sin embargo comúnmente resulta en una disartria severa,

disfagia, así como postración en cama o en silla de ruedas por una pérdida total del control motor.

Los reflejos tendinosos exaltados y la espasticidad se vuelven evidentes conforme progresa la enfermedad, situación que es similar para los movimientos sacádicos, los cuales se vuelven marcadamente lentos, y pueden evolucionar a oftalmoplegía (Garden, G. 2012).

La degeneración retiniana consiste en distrofia de conos y bastones que resulta en una ceguera total. El inicio de la degeneración retiniana es generalmente caracterizado por fotofobia y hemeralopía (incapacidad para ver claramente con luz brillante), y suele comenzar tarde en la adolescencia o temprano en la tercera década de la vida.

Existen anormalidades en la agudeza visual central y en la visión de los colores, sin embargo, en adultos jóvenes puede ser no sintomática y solo haber errores en el eje tritan demostrados con la prueba de Fransworth. La electroretinografía es consistentemente anormal aun en etapas tempranas de la enfermedad, mostrando una disminución de la respuesta inicial en los conos, seguida por la misma alteración en los bastones (Miller, R. et.al. 2009). Como la función de los conos va disminuyendo con el tiempo, la agudeza visual disminuye a rangos de 20/200, lo que se considera ceguera. La discriminación de todos los colores se pierde al igual que la visión.

5.3. ESTUDIOS PARACLÍNICOS

Los estudios paraclínicos, exceptuando las pruebas moleculares, son útiles para descartar diagnósticos diferenciales, ya que los hallazgos encontrados en ellos no son específicos.

5.3.1. IMAGENOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las técnicas de imagen del cerebro pueden ser usadas para confirmar la existencia de atrofia progresiva pontocerebelosa. La resonancia magnética es el mejor método para el seguimiento y diagnóstico, en el se encuentra se encuentra inicialmente atrofia pontina, la cual precede a la degeneración cerebelosa (Figura 30); esto comprobado por análisis volumétrico basado en imagen de resonancia magnética. El volumen pontino en pacientes con SCA7 es menor que en pacientes con otras SCAs, mientras que el volumen del cerebelo no es diferente (Bang, O. et.al. 2004).

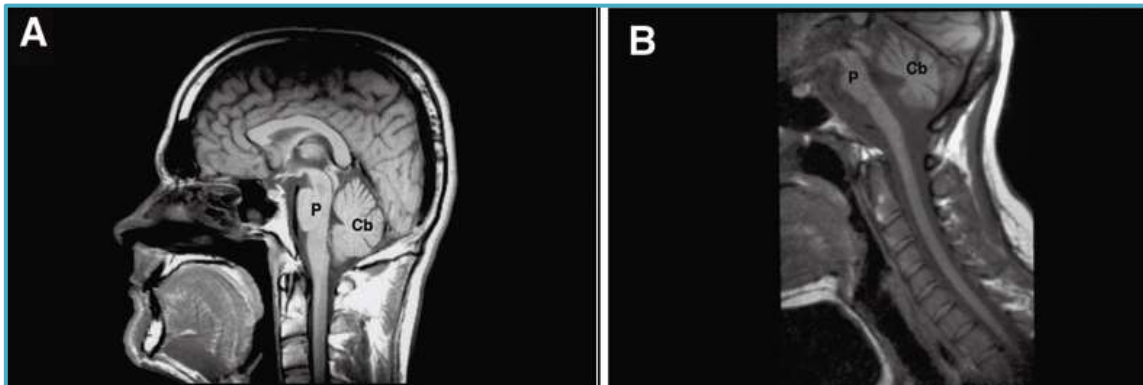


Figura 30. Resonancia magnética de A) individuo sano y de B) individuo con 52 repeticiones CAG. Se señala el cerebelo (cb) y puente de Varolio (p), notando que el individuo en condición patológica presenta una atrofia notoria de estas regiones (Martin, JJ. 2012).

De acuerdo a un estudio realizado por Bang, et.al., existe una atrofia pontina constante independientemente del grado de atrofia cerebelosa, severidad o duración de la enfermedad. En contraste, la atrofia cerebelosa no se encuentra en aquellos pacientes con duración corta de la enfermedad o ataxia ligera (Bang, et.al. 2004).

5.3.2. HISTOPATOLOGÍA

La pérdida neuronal, pérdida de las fibras mielinizadas y gliosis son comúnmente observadas en el cerebelo (principalmente en las células de Purkinje), núcleo olivar inferior, núcleo dentado y núcleo pontino, y en menor extensión en la corteza cerebral, ganglios basales, tálamo y tallo encefálico (Martin, JJ. 2012).

Se han reportado también anomalías mitocondriales en biopsias de músculo esquelético e hígado de pacientes afectados con 80 repetidos o más (Han et.al. 2010).

La degeneración es evidente en las columnas posteriores y en los tractos cerebelosos de los cordones espinales; la degeneración de los fotorreceptores en retina junto con las células granulares y bipolares es evidente, especialmente en la región foveal y parafoveal (Garden, G. 2012).

5.3.3. NEUROFISIOLOGÍA

El estudio de la retina por estos métodos es el aspecto más importante en este rubro, donde se demuestran signos de distrofia de conos y bastones empleando la electroretinografía. Los signos de la afectación de la neurona motora se pueden demostrar por electromiografía y estudios de conducción nerviosa. Los potenciales evocados somatosensoriales pueden indicar la existencia de una afectación leve de las columnas posteriores que clínicamente suelen ser indetectables. Los potenciales evocados del tallo pueden ser usados si el paciente sufre de hipoacusia (Martin, JJ. 2012).

6. DIAGNÓSTICO

Tanto las características clínicas como las pruebas moleculares son imprescindibles para el establecimiento de un diagnóstico certero de ataxia espinocerebelar tipo 7, por lo que a continuación se abordaran estos dos aspectos.

6.1. SOSPECHA CLÍNICA

Aunque se tienen rasgos clínicos muy característicos, hoy en día no se cuenta con un criterio bien establecido para el diagnóstico de ataxia espinocerebelar tipo 7. Médicos Genetistas y Neurólogos establecen la sospecha diagnóstica de SCA7 en adultos cuando se presentan las siguientes características (Garden, G. 2012):

- Incoordinación progresiva causada por ataxia cerebelosa, incluida disartria, disfagia, dismetrías y disdiadocosecias.
- Distrofía retiniana de conos y bastones demostrada de las siguientes formas:
 - Anormalidades de la función de los conos y bastones evidente por electroretinograma.
 - Un defecto en el eje tritan (azul y amarillo) en pruebas de visión específicas de color (test de Ishihara o de Fransworth).
 - Cambios en la mácula visibles por fundoscopia.
- Historia familiar consistente con una herencia autosómica dominante de ataxia y alteraciones de la visión, así como la sugerencia de anticipación.

La sospecha clínica en infantes resulta más complicada debido a que la ataxia y el deterioro visual no suelen ser tan evidentes, en cambio, el retraso en el crecimiento así como la pérdida de habilidades motoras previamente adquiridas suelen ser los signos cardinales en estos pacientes, los cuales se llegan a acompañar de hipotonía, alteraciones en la alimentación, disfagia, falla cardiaca congestiva (Enevoldson, T et.al. 1994). En estos pacientes se puede encontrar atrofia cerebelosa y alteraciones retinianas al buscarlas intencionadamente, al igual que

persistencia de conducto arterioso. En pacientes con estas características, la etiología puede ser muy amplia, sin embargo los antecedentes familiares de ataxia, principalmente por rama paterna pueden orientar a establecer el diagnóstico de ataxia espinocerebelosa tipo 7 infantil o congénita (Garden, G. 2012).

6.2. PRUEBAS MOLECULARES

Las pruebas moleculares determinan el tamaño de la expansión en el gen *ATXN7* (siendo el único gen que cuando presenta la mutación genera SCA7). La determinación del número de repetidos es crucial para el establecimiento de un diagnóstico molecular

En 1996, Lindblad y colaboradores establecieron mediante el uso de la técnica de detección de expansión de repetidos (RED; *Repeat Expansion Detection*) que la causa de SCA7 se trataba de una expansión en el repetido CAG (Lindblad, K. et.al. 1996). En la técnica de RED (Figura 31), el DNA genómico sirve como molde para oligonucleótidos específicos del repetido después de la desnaturalización del DNA. Los oligonucleótidos que se alinearon en las bases adyacentes a la secuencia repetida en el DNA genómico es ligado por una ligasa termoestable, generando productos de diferentes tamaños (“multímeros”) a través de múltiples ciclos (Figura 31). Los productos al final son separados por tamaño a través de electroforesis en gel, transferido a una membrana en donde hibrida con sondas de repetidos complementarias marcadas con fósforo radiactivo (P^{32}); el producto más largo corresponde a la secuencia mayor de repetidos (Yuan, Q. et.al. 2003). Éste es un proceso que requiere cientos de ciclos de ligación/desnaturalización, por lo que resulta un procedimiento lento y poco práctico.

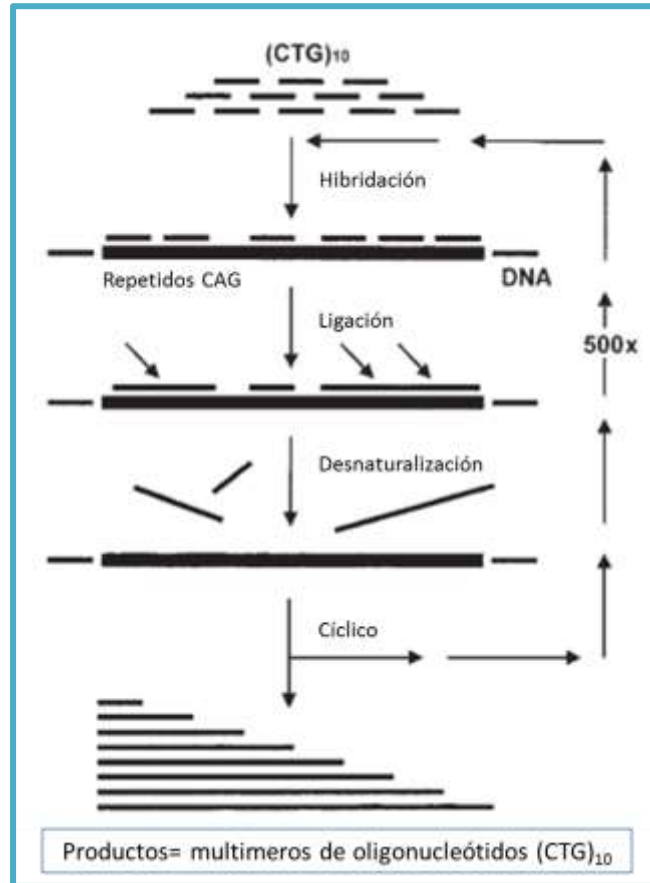


Figura 31. Esquematación de la determinación de expansión de repetidos (RED). Los oligonucleótidos CTG de 10 repeticiones hibridan en el ADN genómico donde se encuentran los repeticiones CAG, para posteriormente ser ligados por una ligasa termoestable y así producir en varios ciclos (mas de 500) varios productos (Yuan, Q. et.al. 2003).

Para 1998, Koob y su grupo de investigación describen un procedimiento para la rápida determinación de los repeticiones trinucleótidos y la secuencia correspondiente que lo flanquea directamente de pequeñas cantidades de ADN genómico mediante un proceso llamado Análisis de repeticiones, Aislamiento combinado y Detección (*RAPID cloning; Repeat Analysis, Pooled Isolation and Detection*) de clonas individuales que contienen las expansiones de los trinucleótidos repetidos. Éste método utiliza un protocolo optimizado de RED para continuar con una serie de pasos enriquecidos hasta obtener una sola clona. El paso inicial en la clonación RAPID a partir de ADN genómico es un análisis RED de 2 dimensiones (2D-RED). En el protocolo de 2D-RED, el ADN genómico es digerido con una enzima de restricción y se corre en un gel de agarosa para separar los fragmentos de acuerdo a

su tamaño. Posterior a eso, se realiza un análisis de RED en cada fracción. Además de la identificación de una fracción enriquecida para su uso en la clonación subsecuente y el protocolo de enriquecimiento, el ensayo 2D-RED mide tanto el número y el tamaño de las expansiones presentes en el genoma del individuo (Ranum, L. 2003).

Hoy en día la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; *Polymerase Chain Reaction*) es la técnica empleada para la determinación de repetidos CAG. Al flanquear la región de repetidos con *primers* o cebadores específicos y mediante el uso de una polimerasa termoestable, se generan productos que, por medio del acoplamiento de técnicas complementarias como Southern blot o electroforesis capilar, genere la resolución del producto de PCR y por tanto la determinación del número de repetidos presentes en la muestra.

Cuando la PCR está acoplada a *Southern blot*, la amplificación se realiza empleando oligonucleótidos radiomarcados. Para resolver el tamaño del producto y por tanto el número de repetidos presentes, los productos de la PCR se someten a electroforesis en gel de poliacrilamida, mismo que posteriormente se transfiere a una membrana de nylon para que se pueda revelar la señal de los oligonucleótidos radiomarcados en una placa de rayos X (Garden, G. 2012; Mac Graw Hill.2013). El peso molecular es el que se correlaciona con el número de repetidos presentes en la muestra. Ésta técnica es muy tardada y no genera una buena resolución del número exacto de repetidos CAG presentes, lo cual conlleva a un problema para discernir entre individuos sanos e individuos con premutación en algunos casos.

Por otro lado, la PCR acoplada a electroforesis capilar en secuenciador automático tiene la capacidad de generar una determinación exacta del número de repetidos CAG. La reacción de PCR se realiza con *primers* marcados con un fluoróforo; esta fluorescencia es detectada por el equipo cuando el producto de PCR es sometido a la electroforesis capilar. La electroforesis capilar consiste en el paso

de la muestra por un capilar el cual contiene grupos silanol (Si-OH) en sus superficie que a pH ácido (pH= 3) son ionizados presentando así carga negativa. La separación de las moléculas a analizar se da al generar un flujo electroosmótico al aplicar un campo eléctrico permitiendo así la separación por tamaños moleculares y carga eléctrica (Chopin, M. 2012). En el caso del DNA, las muestras se mueven hacia el polo positivo (ánodo) al estar cargadas negativamente, de tal forma que las moléculas de menor peso molecular viajaran más rápido que las de mayor peso molecular (Magaña, J. et.al. 2009). El equipo de electroforesis capilar tiene un detector ubicado en el extremo cercano al ánodo que reconoce por un láser de Argón la señal dada por el fluoróforo del primer al excitarlo a la longitud de onda correspondiente, permitiendo la obtención de electroferogramas que sirven para la identificación del número exacto de repetidos (Magaña, JJ. et.al. 2009; Tapia, Y. 2012).

La electroforesis capilar es más sensible, rápida, económica y versátil que el *Sourthen blot*, pero no es capaz de detectar repetidos mayores a 100, por lo que *Sourthen blot* es aplicado en esos casos (Garden, G. 2012).

Para agilizar el diagnóstico de las Ataxias Espinocerebelares generadas por expansiones del trinucleótidos CAG, en el Instituto Nacional de Rehabilitación se realiza una PCR múltiplex acoplada a electroforesis capilar; ésta consiste en amplificar secciones en donde se encuentren los repetidos CAG en los genes que generan las SCAs tipo 1, 2, 3, 6 y 7 al mismo tiempo usando oligonucleótidos específicos para cada una. Ésta reacción emplea adyuvantes como la betaína para mejorar la eficiencia de la reacción al evitar la formación de estructuras secundarias en el DNA o entre los oligonucleótidos. Al final el producto es resuelto por electroforesis capilar como se mencionó anteriormente, generando resultados rápidos y confiables (Tapia, Y. 2012).

6.3. ESCALAS NEUROLÓGICAS

Para valorar la condición del paciente, en algunas ocasiones se realizan evaluaciones clínicas mediante escalas. Se denomina escala a cualquier medición clínica que obtenga una puntuación ordinal (Bermejo, F. et. al., 2008). Dentro de las escalas mas empleadas para las Ataxias encontramos a la *International Cooperative Ataxia Rating Scale* (ICARS) y a la *Scale for Assesment and Rating of Ataxia* (SARA).

Se han ideado diferentes escalas a lo largo de los años, pero la mejor validada y más ampliamente usada, incluso para SCA7, ha sido la escala ICARS; ésta evalúa 4 rubros (I. Disturbios en la postura y la marcha; II. Funciones motoras; III. Desordenes del habla y IV. Desordenes oculomotores) los cuales a su vez se desglosan minuciosamente. Su fiabilidad es alta pero algunos análisis mostraron importantes problemas prácticos de aplicabilidad y estructura, debido a lo cual un comité de expertos desarrolló posteriormente la escala SARA que ha sido validada en pacientes con SCA. La escala SARA consta de 8 ítems y valora cuantitativamente las manifestaciones clínicas cerebelosas, sin considerar otros síntomas. Los autores hacen constar por ello que en algunas de estas enfermedades, sí tienen manifestaciones extracerebelosas muy relevantes, por ejemplo la oftalmoplegía encontrada en SCA7, la gravedad puede no ser fielmente reflejada por SARA (Bermejo, F., 2008), aún así es de las escalas más cómodas y fiables para ataxias cerebelosas de cualquier etiología (Bermejo, F. et.al., 2008; Morales, J. et.al., 2012).

Existen otras escalas validadas para SCA7 no tan conocidas como la escala Modified International Cooperative Ataxia Rating Scales (MICARS) y Brief Ataxia Rating Scale (BARS). La escala MICARS deriva de la adición de 7 tests a la escala ICARS; por otro lado, la escala BARS es una versión corta modificada de MICARS que evalúa 5 subconjuntos: marcha, movimientos de extremidades superiores, movimiento de extremidades inferiores, habla y hallazgos oculomotores (Morales, J. et.al., 2012; Horton, L. et.al., 2013).

6.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se ha hecho mención, el modo de herencia y el marcado fenómeno de anticipación son un fuerte indicio en el diagnóstico de SCA7, pero la principal característica que orienta a este diagnóstico es el desarrollo de la degeneración de conos y bastones asociada con características cerebelares; a pesar de ello, no es fácil llegar al diagnóstico de SCA7 solo por los signos y síntomas.

Por un lado, cuando los pacientes acarrean una expansión corta, es decir, apenas pasado el umbral de repetidos, los síntomas aparecen entre los 50 y 60 años de edad y pueden consistir en un desequilibrio menor y disartria, por lo que se pueden atribuir fácilmente a otras causas como la edad (Martin, JJ. 2012).

Por otro lado, las ataxias de herencia dominante tienen características comunes como la ataxia de la marcha y la disartria, pero solo SCA7 presenta degeneración de la retina, aunque cabe mencionar que se han reportado algunos individuos con SCA1 que presentan pérdida visual progresiva (Abe, T. et.al. 1997). La edad de aparición de los síntomas, la anticipación y el promedio de vida por lo general difieren entre las SCAs, así como otras características clínicas como se observa en la Tabla 3 (Martin, JJ. 2012).

Aunque el fenotipo de SCA7 pareciera muy distintivo, éste puede ser confundido con ataxias adquiridas asociadas con otras formas de pérdida visual como la retinopatía diabética, la esclerosis múltiple o la degeneración macular relacionada con la edad. Así también, algunas encefalopatías mitocondriales como la Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON; *Leber hereditary optic neuropathy*) pueden presentar ataxia y en algunos casos degeneración visual concomitante; en éste caso en específico, LHON se diferencia de SCA7 por la ausencia del fenómeno de anticipación y por el patrón de herencia (Garden, G. 2012).

En los casos de SCA7 infantil y de aparición en la niñez, se puede confundir con enfermedades de almacenamiento lipídico o con Lipofuscinosis neuronal ceroida (Garden, G. 2012).

Aunque en la clasificación de Harding (Tabla 2) la SCA7 es la única en dentro de las ADCA II al presentar no solo la degeneración cerebelar sino también retinopatía, existe un reporte de una sola familia con el fenotipo clínico de una ADCA tipo II pero que no presentaba la expansión de los repetidos CAG en el loci de SCA7 (Giunti, P. et.al. 1999); éste grupo lo interpreto como una heterogeneidad en el locus; sin embargo, la interpretación de este hallazgo debe de tomarse con sus debidas reservas.

6.5. DIAGNÓSTICO PRENATAL

Se puede realizar el diagnóstico prenatal en embarazos en donde el riesgo de tener la enfermedad es alto, es decir, en donde alguno de los padres se le halla diagnosticado de manera molecular la enfermedad ,de lo contrario no se recomienda ya que es un procedimiento que pone en riesgo la correcta culminación del embarazo. El diagnóstico se realiza mediante el análisis del DNA del feto obtenido de amniocitos provenientes de la realización de una amniocentesis (extracción de líquido amniótico) en las semanas 15- 18, o de células de la vellosidad coriónica obtenidas a través de una biopsia de útero entre las semanas 10-12 (Garden, G. 2012).

6.6. ASESORAMIENTO GENÉTICO

Es el proceso por el cual se provee a los individuos afectados por una enfermedad genética y a sus familiares la información sobre la naturaleza, modo de herencia y las implicaciones a cerca la enfermedad que padecen y así poder ayudarlos a tomar decisiones personales y médicas (Garden, G. 2012).

El asesoramiento genético es importante ya que una vez detectado un individuo de la familia que presente la enfermedad (caso índice), es necesario detectar a los posibles portadores de una pre-mutación y a individuos con la expansión pero que aún no presentan síntomas. Así mismo, el médico genetista, el cual está encargado de asesorar adecuadamente al paciente y a su familia, debe de explicarles las probabilidades de tener descendencia afectada, siendo en el caso de SCA7 un 50% de probabilidad de un paciente afectado.

7. TRATAMIENTO

Cuando se habla de tratamiento por lo general se piensa en una serie de pasos a realizar para eliminar el padecimiento; pero al ser una enfermedad genética solo se aplican procedimientos paliativos y de rehabilitación al no haber una cura en sí. Como nota, cabe mencionar que para evaluar cualquiera de los tratamientos, se emplean las escalas neurológicas mencionadas anteriormente.

7.1. TRATAMIENTO DE REHABILITACIÓN

La rehabilitación, como el nombre lo indica, pretende volver a habilitar alguna función perdida, recuperar fortaleza o encontrar nuevas formas de hacer las cosas. Por lo general suele enfocarse en: fisioterapia, terapia ocupacional y tratamiento del dolor.

Se ha propuesto que la aplicación de ciertos ejercicios rehabilitatorios pueden actuar en las estructuras centrales de la neuroplasticidad; es decir, estos ejercicios estimulan los mecanismos naturales compensatorios que pueden proveer al paciente con ataxia un mejor desempeño de sus funciones (Zeigelboim, B. et al., 2011). Lo anterior se vio reflejado en un estudio realizado con pacientes de SCA2, misma que comparte algunos rasgos clínicos con SCA7 por lo que tal vez se pueda transpolar.

En 2004 se reportaron los efectos favorables que generaba un programa de entrenamiento (ejercicios físicos de coordinación compleja, equilibrio dinámico y estático, corrección de la marcha, etc) aplicado en pacientes con SCA2 leve al mejorar ciertos indicadores neurológicos cuantitativos (Pérez, I. et.al., 2004). Para el 2008 se realizaron estudios similares empleando sistemas de evaluación de la rehabilitación en donde los resultados indicaron que la rehabilitación neurológica mejora significativamente los principales signos clínicos de la SCA2 (la marcha, el equilibrio, la coordinación, la estabilidad postural y las funciones frontoejecutivas) así como los mecanismos endógenos de la neuroprotección (Rodríguez, J. et.al., 2008).

7.2. TRATAMIENTO PALIATIVO

Se trata de aplicar las medidas necesarias para aminorar y/o sobrellevar los síntomas y demorar lo más posible la progresión de la enfermedad. Para la ataxia cerebelar, es recomendable que los pacientes se mantengan en actividad, aunque ni el ejercicio ni la terapia física detienen por completo la progresión de la incoordinación o de la debilidad muscular (Garden, G. 2012).

Los pacientes con disartria se pueden beneficiar al recibir terapia del habla y al usar dispositivos de comunicación. Cuando la disfagia se vuelve problemática, los video-esofagramas pueden ayudar al identificar la consistencia de los alimentos con menos probabilidad de desencadenar aspiración (Garden, G. 2012).

La espasticidad en las SCAs en general, puede ser efectivamente tratada con baclofeno, tizanadina o mimentina. En algunos casos en donde otros tratamientos han fallado, la toxina botulínica ha sido empleada para tratar la distonía y la espasticidad mostrando buenos resultados. El temblor de intención ha sido mejorado usando benzodiacepinas y β bloqueadores. Los calambres musculares, que generalmente se presentan al inicio de la enfermedad, son aliviados con magnesio, quinina o mexiletina (Matilla, A. et.al. 2006).

Con respecto a la degeneración de la retina, el uso de lentes de sol y la limitada exposición a los rayos UV están encaminados a limitar el daño a la retina. Varios auxiliares ópticos han sido propuestos para individuos con pérdida visual periférica que aún preservan la visión central, aunque todos tienen inconvenientes. Las ayudas para visión disminuida como lupas o circuito cerrados de televisión, pueden propiciar una visión de lectura útil para las personas con disminución de la agudeza visual central y de campos visualmente estrechos (Garden, G. 2012).

7.3. TRATAMIENTO PRESUNTIVAMENTE CURATIVO

Como ya se había mencionado, en realidad no existe un tratamiento que cure la ataxia espinocerebelar tipo 7, sin embargo, existen varias propuestas bajo investigación que podrían llegar a serlo.

7.3.1. FÁRMACOS

Por el área de los fármacos, algunos están siendo investigados para contrarrestar algunos síntomas, como por ejemplo las sales de litio (litio carbonatado), que comúnmente son empleadas para tratar depresiones maniacas. El tratamiento con sales de litios reduce las dificultades del control motor en modelos murinos de SCA1; el fármaco puede disminuir los cambios degenerativos en el cerebro. En base a esa información, en el 2009 se inició con la fase 1 de la prueba clínica; cabe hacer mención que éste fármaco es potencialmente cerebelotóxico, por lo que es necesario un monitoreo a consciencia (Marmolino, D y Manto, M. 2010).

También se ha propuesto que para reestablecer el equilibrio del neurotransmisor glutamato y así evitar la excitotoxicidad, es necesario aumentar la expresión de GLAST (específicamente GLT-1) ya sea vía tratamiento con ceftriaxona o con transferencia viral de genes (Garden, G y La Spada, A. 2008; Bradford, J.; Li, S. y Li, X. 2010).

En modelos murinos de Huntington, se ha visto que la administración de cretina como fármaco, mejora el desempeño motor, prolonga la vida media y demora la aparición de diabetes, así como la acumulación de agregados en cerebro y páncreas, lo cual podría probarse en modelos murinos de SCA7 (Bradford, J.; Li, S. y Li, X. 2010).

Existe un grupo de fármacos conocidos como inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC; Histone Deacetylase) que han sido probadas como una propuesta terapéutica para el tratamiento de las enfermedades causadas por expansiones poliglutamínicas (Marmolino, D. y Manto, M. 2010). Se trataron ratones transgénicos que expresaban diferentes alelos de expandidos poliglutamina con butirato de sodio, que es un inhibidor HDAC, antes que aparecieran los síntomas, mostrando así su capacidad de retrasar el inicio y la severidad de la enfermedad. En éste experimento, el tejido de cerebro obtenido de los ratones transgénicos aún no tratados mostró una reducción total en la acetilación de histonas, especialmente en la histona H3, comparado con el control sin mutación poliglutamínica; al someter a los ratones transgénicos al tratamiento con butirato de sodio, se mostró un incremento en la acetilación de la histona H3 que era equivalente e incluso mejor que lo mostrado en el ratón control, sugiriendo que el tratamiento con butirato de sodio, puede contrarrestar la pérdida de la acetilación de histonas que resulta de la expresión de los alelos con tractos poliglutamina expandidos. Sin embargo, al tratar a los animales con una dosis más alta, pero aun razonable, de butirato de sodio causa un inicio temprano de la enfermedad y una progresión más rápida de los síntomas de la enfermedad; una cuestión similar ocurrió al probarlo en cultivos celulares que expresaban ataxina7 expandida (McCullough, S y Grant. P. 2010).

Otro tipo de enfoque que está en desarrollo, es el uso de factores neurotróficos que promueven la supervivencia de las células de Purkinje. Los factores neurotróficos GDNF (glial derived neurotrophic factor; factor neurotrófico derivado glial) y IGF-1 (insulin like growth factor-1; Insulina parecida a factor de crecimiento 1) son de gran importancia para la supervivencia de las células de

Purkinje (Garden, G y La Spada, A. 2008). GDNF es sintetizado por las células de la glía de Bergmann y promueve la sobrevivencia y la diferenciación de las células de Purkinje; además ha mostrado un efecto protector en varios modelos de excitotoxicidad (Marmolino, D y Manto, M. 2010). La administración intraventricular de GDNF en ratas mutadas temblorosas mostró ser protectora contra la pérdida de las células de Purkinje (Garden, G y La Spada, A. 2008; Marmolino, D y Manto, M. 2010). Por su parte, IGF-1 es sintetizado por las células de Purkinje y las neuronas del olivo inferior. IGF-1 presenta efectos neuroprotectivos: puede modular el ambiente excitatorio de las células de Purkinje a través de la regulación de los transportadores gliales de glutamato de la glía de Bergmann, promueve la reinervación y la recuperación funcional cuando se presentan daños en el olivo inferior y actúa de manera sinérgica con GDNF para prevenir la degeneración de las células de Purkinje (Garden, G y La Spada, A. 2008; Marmolino, D y Manto, M. 2010).

La modulación de la activación microglia también ha sido considerada para disminuir el daño cerebelar. Cuando hay un daño focal en el cerebro, la microglia se activa; las células de la microglia activada participan en el proceso de muerte celular remota al producir citosinas pro-inflamatorias, óxido nítrico, glutamato y radicales libres. La minociclina es un derivado de la tetraciclina que reduce la activación de la microglia al modular la respuesta inflamatoria consecutiva a un daño cerebelar, lo cual podría traer beneficios a las Ataxias Cerebelares en un futuro (Marmolino, D y Manto, M. 2010).

Algunos estudios han analizado el efecto de la sobreexpresión de chaperonas en la formación de cuerpos de inclusión y la toxicidad de los fragmentos poliQ. Se ha visto que las chaperonas pueden prevenir interacciones inapropiadas dentro y entre polipéptidos no naturales, mejora la eficiencia del plegamiento de proteínas de *novo* y promueven el replegado de las proteínas que se plegaron incorrectamente a consecuencia de mutaciones o de estrés celular (Marmolino, D y Manto, M. 2010). Tanto las chaperonas químicas y moleculares pueden prevenir la toxicidad mediante el bloqueo de las interacciones incorrectas de proteínas, facilitando la degradación

de la proteína alterada o bloqueando los eventos de señalización que conllevan a la disfunción neuronal y posterior apoptosis. Dentro de las chaperonas químicas podemos encontrar varias moléculas de bajo peso molecular como el solvente orgánico Dimetilsulfóxido (DMSO), el N-óxido trimetilamina y trehalosa, las cuales incrementan la estabilidad de las proteínas en su conformación natural (Matilla, A.; Goold, R. y Giunti, P. 2006). Se ha identificado que al administrar trehalosa a modelos murinos de Huntington se reduce la atrofia cerebral, mejora la disfunción motora y se extiende la vida media; experimentos in vitro sugieren que esos efectos benéficos se deben a la habilidad de la trehalosa de unirse y estabilizar proteínas que contienen tractos poliglutamina (Matilla, A.; Goold, R. y Giunti, P. 2006).

La sobreexpresión de chaperonas moleculares como las proteínas de choque térmico HSP70 o DNAJ1 previenen el mal plegamiento y agregación de las proteínas mutadas (Marmolino, D y Manto, M. 2010). Con relación a esto, el arimoclomol es una molécula pequeña que actúa como co-inductor en la respuesta de choque térmico al prolongar la actividad del factor de transcripción HSF1, lo que significativamente mejora los fenotipos de las ataxias cerebelares al prevenir la pérdida neuronal, extiende el tiempo de vida y retrasa el progreso de la enfermedad en modelos murinos de neurodegeneración. Similar al arimoclomol, la activación de la respuesta de choque térmico con geldanamicina inhibe la agregación y previene la muerte celular. Esto nos sugiere un posible tratamiento efectivo, sin embargo hay que tomar en cuenta que la excesiva sobreexpresión de las chaperonas puede dar lugar a efectos secundarios no deseados como alteraciones en la regulación del ciclo celular o incluso llevar a cáncer (Matilla, A.; Goold, R. y Giunti, P. 2006).

7.3.2. ESTRATEGIAS A NIVEL MOLECULAR

A la fecha, existen 3 principales estrategias a nivel molecular contra las TREDs que usan el RNA con la expansión de repetidos como blanco; la primera se basa en la degeneración de los transcritos mutados con RNA interferente (RNAi) o

con oligonucleótidos antisentido (AON; *antisense oligonucleotides*), la segunda utiliza pequeños compuestos específicos contra los bucles de repetidos o empleando oligómeros antisentido que inhiben las interacciones entre el RNA con la expansión de repetidos y las proteínas nucleares, y la tercera que esta dirigida a bloquear la síntesis de la proteína mutada al unirse oligómeros antisentido, modificados químicamente, a los repetidos (Kryzosiak, W. et.al. 2012).

Se ha propuesto que el uso de RNAi es una manera viable para generar una desregulación del transcrito mutante. Algunos elementos de RNA dúplex compuestos con repetidos CAG y CUG han sido probados en cultivos celulares por su habilidad de silenciar los transcritos de Huntingtina (HTT), ataxina 1 y ataxina 3. Los reactivos usados incluían dúplex sintéticos de RNA de 81pb compuestos de CAG/CUG, dúplex de siRNA (*Small Interfering RNA*; Pequeño RNA interferente) de 21 pb y shRNA (*Short Hairpin Ribonucleic Acid*; Horquilla corta de ácido ribonucleico); todos mostraron solo una leve preferencia de silenciamiento del alelo mutado versus el alelo normal. Ambas cadenas de siRNA CAG/UG activaban y silenciaban otros transcritos que también contenían los repetidos complementarios causando una pérdida considerable de la viabilidad de los fibroblastos humanos; además en modelos de *Drosophila* se vio que inducían cierta toxicidad. Sin embargo, en experimentos realizados en cultivos celulares se mostró que las estructuras en bucle, las cuales son probablemente formadas en las células con repetidos CAG, no inhibían la actividad de la maquinaria de RNAi directamente en la región del repetido; como resultado, los transcritos de HTT mutante fueron eficientemente marcados por los siRNAs CAG/CUG y la secuencia CAG repetida fue escindida por el llenado de AGO2 con una cadena guía de repetidos CUG (Kryzosiak, W. et.al. 2012).

En el 2009, el grupo de Sholefield diseñó RNA interferente (RNAi) específico de alelo para usarlo en la corrección del fenotipo de SCA7 (Marmolino, D y Manto, M. 2010; Garden, G. 2012). En resumidas cuentas, éste grupo identificó un shRNA y un bucle de miRNA (*Micro Ribonucleic Acid*; Micro ácido ribonucleico) altamente

selectivos para *ATXN7* mutado, ésta alta selectividad fue dada gracias a un desajuste débil de nucleótido, dando como resultado efectos benéficos para el fenotipo de SCA7 a través de la disminución de agregados de ataxina 7 y la restauración de la proteína sana a su distribución natural, lo cual sugiere que los bucles de RNAi podrían ser una buena alternativa para el tratamiento de las enfermedades poliglutamínicas (Sholefield, J. et.al. 2009).

En el uso de oligómeros, Corey y colaboradores mostraron la inhibición alelo-selectiva de la traducción de proteínas tóxicas en células de HD y SCA3 usando los oligómeros antisentido PNA (*peptide nucleic acid*; Ácido péptido nucleico) y LNA (*locked nucleic acid*; Ácido nucleico bloqueado) compuestos de 7 repetidos CTG. Después de una fuerte unión a secuencias complementarias, éstos oligómeros forman una barrera traduccional impasables solo en transcritos mutados; cabe señalar que la traducción de otros transcritos que contienen repetidos CAG no se inhibieron significativamente en las células tratadas con PNA y LNA (Kryzosiak, W. et.al. 2012).

A la fecha existe un proyecto que está en desarrollo denominado BIOSCA (*Biomarkers in Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia*; Biomarcadores en la Ataxia Autosómica Dominante) el cual tiene como objetivo determinar marcadores del metabolismo en sangre y cerebro de pacientes con SCA 1, 2,3 y 7 para posteriormente poder usarlo en futuros tratamientos (Durr, A. 2013).

7.3.3. CÉLULAS MADRE Y PERSPECTIVAS DEL USO DE HORMONAS

Desde hace un tiempo, el uso de células madre ha sido propuesto para curar diversos tipos de padecimientos y las degeneraciones espinocerebelares no han sido la excepción. Las terapias de remplazamiento de las células neuronales están basadas en la idea de que la pérdida de la función neurológica durante la neurodegeneración puede mejorarse al introducir nuevas células que puedan formar

conexiones apropiadas y reemplazar las funciones de las neuronas perdidas. Ya se han realizado cultivos in vitro de células madre tanto de ratón como de humano y se ha visto que son capaces de diferenciarse hacia el linaje de motoneuronas. Éste tipo de estrategia ha probado ser efectiva en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (Matilla, A.; Goold, R. y Giunti, P. 2006; Marmolino, D. y Manto, M. 2010).

Partiendo de que el cerebelo es el blanco de numerosas hormonas y que los defectos hormonales pueden inducir lesiones cerebelares, además de que estas hormonas, como los neuroesteroides, interactúan con el crecimiento dendrítico, la espinogénesis y la sinaptogénesis, se creería que varios experimentos tomaran ventaja de esto para encontrar una terapia para las ataxias, sin embargo hay muy poca investigación al respecto (Marmolino, D. y Manto, M. 2010).

8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Se realizó una recopilación de la información más actual sobre la enfermedad neurodegenerativa Ataxia Espinocerebelar Tipo 7 (aspectos básicos, moleculares, clínicos, de diagnóstico y tratamiento), dejando así un marco teórico para futuras investigaciones; a su vez, este compendio nos permite visualizar la falta de conocimientos sobre muchos aspectos de SCA7, empezando por las funciones básicas de la proteína mutada, lo cual da pie a que se motive al lector a generar más información al respecto para que en un futuro no muy lejano podamos obtener un tratamiento realmente curativo, no solo para la SCA7, sino para enfermedades afines.

9. REFERENCIAS

- Abe, T., Abe, K., Aoki, M., Itoyama, Y. y Tamai, M. 1997. Ocular changes in patients with spinocerebellar degeneration and repeated trinucleotide expansion of spinocerebellar ataxia type 1 gene. *Arch Ophthalmol.* 115(2): 231- 236.
- Ajayi, A.; Yu, X.; Lindberg, S.; Langel, U. y Strom, A. 2012. Expanded ataxin-7 cause toxicity by inducin ROS production from NADPH oxidase complexes in a stable inducible Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) model. *BMC Neuroscience.* 13: 1-14.
- Alonso, E.; Martínez, L., De Biase, I., Mader, C., Ochoa A., Yescas, P., Gutiérrez R., White M., Ruano, L., Fragoso, M., Ashizawa, T., Bidichandani, S. y Rasmussen, A. 2007. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Movement Disorders.* 22 (7): 1050-1053.
- Bang, O.; Lee, P.; Kim, S. y Huh, K. 2004. Pontine atrophy precedes cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia 7: MRI-based volumetric analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 75: 1452-1456.
- Bermejo, F.; Porta, J.; Díaz, J. y Martínez, P. 2008. Más de cien escalas en neurología. 2ª. Edición. Ediciones Aula Médica. Madrid, España. Págs. 319-327.
- Bird, T. 2012. Hereditary Ataxia Overview. Gene Review. Recuperado de www.ncbi.nlm.nih.gov/books.
- Bradford, J.; Li, S. y Li, X. 2010. Polyglutamine toxicity in non-neuronal cells. *Cell Res.* 20 (4): 400-4007.
- Brown, T. 2007. Genomas. 3º edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España. Págs. 523-525.
- Bryer, A.; Krause, A.; Bill, P.; Davids, V.; Bryant, D.; Butler, J.; Heckmann, J.; Ramesar, R. y Greenberg, J. 2003. The hereditary adult- onset ataxias in South Africa. *J. Neurol. Sci.* 216: 47-54.

- Cambell, N. y Reeze, J. 2007. Biología. 7° edición. Editorial Médica Panamericana. España. Págs. 461,462.
- Cancel, G.; Duyckaerts, C.; Holmberg, M.; Zander, C.; Yvert, G.; Lebre, A.; Ruberg, M.; Faucheux, B.; Agid, Y.; Hirsch, E. y Brice, A. 2000. Distribution of ataxin-7 in normal human brain and retina. *Brain*. 123: 2519-2530.
- Cerecedo, C. 2013. Descripción clínica y correlación fenotipo- genotipo de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 7 en la población mexicana. Tesis de especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Rehabilitación.
- Chao, D.; Ma, L. y Shen, K. 2009. Transient cell-cell interactions in neural circuit formation. *Nat Rev Neurosci*. 10 (4): 262- 271.
- Chen, S.; Peng, G.; Wang, X.; Smith, A.; Grote, S.; Sopher, B. y La Spada, A. 2004. Interference of Crx- dependent transcription by ataxin-7 involves interaction between the glutamine regions and requires the ataxin-7 carboxy-terminal region for nuclear localization. *Hum. Molec. Genet*. 13:53-67.
- Chopin, M. 2012. Principios básicos de electroforesis capilar: técnica analítica de separación de analitos. *Investigación en Discapacidad*. 1(2): 86-89.
- Cummings, C y Zoghbi, H. 2000. Trinucleotide repeats: Mechanisms and Pathophysiology. *Annu. Rev. Genom. Human Genet*. 1: 281-328.
- David, G.; Abbas, N.; Stevanin, G.; Durr, A.; Yvert, G.; Cancel, G.; Weber, C.; Imbert, G.; Saudou, F.; Antoniou, E.; Drabkin, H.; Gemmill, R.; Giunti, P.; Benomar, A.; Wood, N.; Ruberg, M.; Agid, Y.; Mandel, J. y Brice, A. 1997. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nature Publishing Group*. 17: 65-70.
- Duong, T. y Mui, E. 2009. Magnetic resonance imaging of the retina. *Jpn J Ophtalmol*. 53 (4): 352- 367.
- Durr, A. 2013. Biomarkers in Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia (BIOSCA). NCT014707229. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

- Einum, D.; Clark, A.; Townsend, J.; Ptacek, L. y Fu, Y. 2003. A novel central nervous system-enriched Spinocerebellar Ataxia Type 7 gene product. *Arch Neurol.* 30: 97-103.
- Enevoldson, T.; Sanders, M. y Harding, E. 1994. Autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy. A clinical and genetic study of eight families. *Brain.* 117: 445-460.
- ENSEMBL. 2013. *ATXN7* (ENSG00000163635). Recuperado de www.ensembl.org/
- Gal, B; López, M.; Martín, A. y Prieto, J. 2000. Bases de fisiología. 2ª edición. Editorial Tébar. México. Págs. 1570, 1571.
- Ganong, W. 2002. Fisiología Médica. 18ª edición. Ed. Manual Moderno. D.F., México. Págs. 166-169
- Garden, G y La Spada, A. 2008. Molecular pathogenesis and cellular pathology of spinocerebellar ataxia type 7 neurodegeneration. *Cerebellum.* 7(2): 138-149.
- Garden, G. 2012. Spinocerebellar ataxia type 7. GeneReviews. Recuperado de www.ncbi.nlm.nih.gov/books.
- Giunti, P.; Stevanin, G.; Worth, P.; David, G.; Brice, A. y Wood, N. 1999. Molecular and clinical study of 18 families with ADCA type II: Evidence for genetic heterogeneity and de novo mutation. *Am. J. Hum. Genet.* 64: 1594-1603.
- Greenberg, J.; Solomon, G.; Vorster, A.; Heckmann, J. y Bryer, A. 2006. Origin of the SCA7 gene mutation in South Africa: implications for molecular diagnostics. *Clin. Genet.* 70: 415-417.
- Guyton, A. y Hall, J. 2006. Textbook of Medical Physiology. 11ª edición. Editorial Elsevier Saunders. China. Págs. 626- 638
- Han, Y.; Deng, B.; Liu, M.; Jiang, J.; Wu, S. y Guan, Y. 2010. Clinical and genetic study of a Chinese family with spinocerebellar ataxia type 7. *Neurol India.* 58 (4): 622-626.

- Helmlinger, D.; Tora, L. y Devys, D. 2006. Transcriptional alterations and chromatin remodeling polyglutamine diseases. Elsevier. Trends in Genetics. 22 (10): 562- 570.
- Honti, V. y Vécsei, L. 2005. Genetic and molecular aspects of spinocerebellar ataxias. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 1 (2): 125- 133
- Horton, L.; Frosh, M.; Vangel, M.; Weigel, C.; Berson, E. y Schmahmann, D. 2013. Spinocerebellar ataxia type 7: clinical course, phenotype- genotype correlations, and neuropathology. Cerebellum. 12(2): 176-193.
- Jasinska, A. y Krzyzosiak, W. 2004. Repetitive sequences that shape the human transcriptome. FEBS Lett. 567(1): 136-141
- Jonasson, J.; Juvonen, V.; Sistonen, P.; Ignatius, J.; Johanson, D.; Bjorck, E.; Wahlstrom, J.; Melberg, A.; Holmgren, G.; Forsgren, L. y Holmberg, M. 2000. Evidence for a common Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) founder mutation in Scandinavia. Eur. J. Hum. Genet. 8(12): 918-922.
- Kahle, W. y Frotscher, M. 2003. Color Atlas of human anatomy, Vol. 3 Nervous system and sensory organs. Volume 3. 5° edition. Editorial Thieme. Alemania. Págs. 158, 159.
- Kass, D. y Batzer, M. 2004. Genome Organization: Human. Nature Encyclopedia of Life Sciences.1-8
- Kaytor, M.; Duvick, L.; Skinner, P.; Koob, M.; Ranum, L. y Orr, H. 1999. Nuclear localization of the Spinocerebellar Ataxia type 7 protein, ataxin- 7. Hum. Mol. Genet. 8: 1657-1664.
- Kizilyaprak, C.; Spehner, D.; Devys, D. y Schultz, P. 2011. The linker histone H1c contributes to the SCA7 nuclear phenotype. Nucleus. 2 (5): 444-454.
- Kozlowki, P.; De Mezer, M. y Krzyzosiak, J. 2010. Trinucleotide repeats in human genome and exome. Nucleic Acids Research. 38 (12): 4027-4039
- La Spada, A.; Fu, Y.; Sopher, B.; Libby, R.; Wang, X.; Li, L.; Einum, D.; Huang, J.; Possin, D.; Smith, A.; Martinez, R.; Koszdin, K.; Treuting, P.; Ware, C.; Hurley, J.; Ptáček, J. y Chen, S. 2001. Polyglutamine-expanded ataxin-7

antagonizes CRX function and induces cone-rod dystrophy in a mouse model of SCA7. *Neuron*. 31: 913-927.

- Lebre, A y Brice, A. 2003. Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7). *Cytogenet Genome Res*. 100: 154-163.
- Libby, R.; Hgerman, K.; Pineda, V.; Lau, R.; Cho, D.; Baccam, S.; Axford, M.; Cleary, J.; Moore, J.; Sopher, B.; Tapscott, S.; Filippova, G.; Pearson, C. y La Spada, A. 2008. CTCF cis- regulates trinucleotide repeat instability in an epigenetic manner: A novel basis for mutational hot spot determination. *PLoS Genetics*. 4 (1): 1- 11.
- Liu, Y. y Wilson, S. 2012. DNA base excision repair: a mechanism of trinucleotide repeat expansión. *Cell press. Trends in Biochemical Sciences*. 37 (4): 162-172.
- Magaña, J.; Arenas, M. y Gómez, R. 2009. La electroforesis capilar como una nueva estrategia en la medicina y el diagnóstico clínico. *Rev Med Chile*. 137: 946-956.
- Magaña, JJ.; Gómez, R.; Maldonado, M.; Velázquez, L.; Tapia, Y.; Cortés, H.; Leyva, N.; Hernández, O. y Cisneros, B. 2013. Origin of the Spinocerebellar Ataxia Type 7 gene mutation in Mexican population. *Cerebellum*. Online.
- Magaña, JJ.; Tapia, Y.; Velázquez, L.; Cerecedo, C.; Maldonado, M.; Jano, J.; Leyva, N.; González, R.; Martínez, E.; Hernández, O. y Cisneros, B. 2013. Analysis of CAG repeats in five SCA loci in Mexican population: epidemiological evidence of a SCA7 founder effect. *Clin Genet*. 25: 1-7
- Marmolino, D y Manto, M. 2010. Past, Present and future therapeutics for cerebellar ataxias. *Current Neuropharmacology*. 8: 41-61.
- Martin, JJ. 2012. Spinocerebellar ataxia type 7. 3° edición. Volumen 103. *Handbook of clinical neurology*. Págs.475- 491
- Matilla, A.; Goold, R. y Giunti, P. 2006. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain*. 129: 137-1370
- McCullough, S. y Grant, P. 2010. Histone acetylation, acetyltransferases, and ataxia- alteration of histone acetylation and chromatin dynamics is implicated

in the pathogenesis of polyglutamine-expansion disorders. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 79: 165-203.

- Michalik, A.; Martin, J y Van Broeckhoven, C. 2004. Spinocerebellar ataxia type 7 associated with pigmentary retinal dystrophy. *Nature Publishing Group.* 12: 2-15.
- Miller, R.; Tewari, A.; Miller, J.; Gardern, J. y Van Stavern, G. 2009. Neuro-ophthalmologic features of Spinocerebellar Ataxia type 7. *J Neuro-Ophthalmol.* 29 (3): 180-186.
- Morales, J.; Carvalho, K.; Serrano, C.; Genis, D.; Torres, L.; Mazzetti, P.; Velázquez, L.; LaTorre, P.; Sequeiros, J.; Matilla. A. y Bannach, L. 2012. Ataxia rating scales- psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials. *Cerebellum.* 11(2): 488-504.
- NCBI. 2013. NM_000333.3. Homo sapiens ataxin 7 (*ATXN7*), transcript variant SCA7a, mRNA. NCBI Reference Sequence. Recuperado de www.ncbi.nlm.nih.gov/
- Oliva, R.; Balesta, F.; Oriola, J. y Clària, J. 2004. *Genética Médica.* 3° edición. Editorial Publicaciones de la Universidad de Barcelona. Barcelona, España. Pág. 92.
- OMIM. 2013. SCA7 (#164500). Recuperado de www-omim.org/
- Orr, H y Zoghbi, H. Trinucleotide repeat disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007: 30: 575-621
- Orr, H. 2012. Cell biology of spinocerebellar ataxia. *J. Cell Biol.* 197 (2): 167-177.
- Palhan, V.; Chen, S.; Peng, G.; Tjernberg, A.; Gamper, A.; Fan, Y.; Chait, B.; La Spada, A. y Roeder, R. 2005. Polyglutamine- expanded ataxin-7 inhibits STAGA histone acetyltransferase activity to produce retinal degeneration. *PNAS.* 102 (24): 8472- 8477.
- Palhan ,V.; Chen, S.; Peng, G.; Tjernberg, A.; Gamper, A.; Fan, Y.; Chait, B.; La Spada, A. y Roeder, R. 2005. Polyglutamine-expanded ataxin-7 inhibits

STAGA histone acetyltransferase activity to produce retinal degeneration. PNAS. 102(24): 8472-8477

- Passarge, E. 2010. Genética: texto y atlas. 3° edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España. Pág. 36.
- Patestas, M. y Gartner, L. 2008. Neuroanatomía clínica. Editorial Manual Moderno. D.F., México. Págs. 217- 225
- Pearson, C.; Edamura, K. y Cleary, J. 2005. Repeat instability: Mechanisms of dynamic mutations. Nature Publishing Group. 6 : 729- 742
- Pérez, A. 1998. Ataxias heredodegenerativas. Medicine. 7 (94): 4391- 4395.
- Pérez, J.; Fernández, E.; Martínez, R.; Ochoa, M. y Velázquez, M. 2004. Efectos de un programa de ejercicios físicos sobre variables neurológicas cuantitativas en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 en estado leve. Rev. Neurol. 39 (10): 907-910.
- Pierce, B. 2010. Genética: un enfoque conceptual. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España. Págs. 296, 472- 477.
- Richards, R. I. 2001. Dynamic mutations: A decade of unstable expanded repeats in human genetic disease. Hum. Mol. Genet. 10: 2187-2194.
- Rodríguez, J.; Velázquez, L.; Sánchez, G.; Almaguer, L.; Almaguer, D.; García, J.; Rodríguez, R. y Soto, H. 2008. Evaluación de la restauración neurológica en pacientes con ataxia SCA2 cubana. Plasticidad y Restauración Neurológica. 7 (1): 13-18.
- Ross, M y Pawlina, W. 2008. Histología: Texto y atlas de color con biología celular y molecular. 5° edición. Editorial Médica Panamericana. China. Págs. 894- 915.
- Schols. L.; Bauer. P.; Schmidt, T.; Schulte, T. y Riess, O. 2004. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. Lancet Neurol. 3 (5): 291–304.
- Sherwood, L. 2011. Fisiología humana: De las células a los sistemas. 7° edición. Ed. Cengage Learning. México. Págs. 202- 207.

- Sokolovsky, N.; Cook, A.; Hunt, H.; Giunti, P. y Cipolotti, L. 2010. A preliminary characterization of cognition and social cognition in spinocerebellar ataxia types 2, 1 and 7. *Behavioral Neurology*. 23: 17-29.
- Soong, B y Paulson, H. 2007. Spinocerebellar ataxias: an update. *Current Opinion in Neurology*. 20: 438-446.
- Southern Blot. McGrawHill. Recuperado de http://highered.mcgraw-hill.com/olcweb/cgi/pluginpop.cgi?it=swf::535::535::/sites/dl/free/0072437316/120078/bio_g.swf::Southern%20Blot el 16 de Mayo del 2013.
- Stevanin, G.; Giunti, P.; Belal, G.; Durr, A.; Ruberg, M.; Wood, N. y Brice, A. 1998. De novo expansion of intermediate alleles in spinocerebellar ataxia 7. *Hum Mol. Genet*. 7: 1809- 1813.
- Storey, E.; Du Sart, D.; Shaw, J.; Lorentzos, P.; Kelly, L.; McKinley, R.; Forrest, S.; Biros, I. y Nicholson, G. 2000. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1,2,3,6 y 7 in Australian patients with spinocerebellar ataxia. *American Journal of Medical Genetics*. 95: 351-357.
- Strom, A.; Forsgren, L. y Holmberg, M. 2005. Identification and characterization of Spinocerbellar Ataxia Type 7 (SCA7) isoform SCA7b in mice. *Biochemical et Biophysica Acta*. 1731(3): 149-153.
- Subramanian, S.; Madgula, V.; George, R.; Mishra, R.; Pandit, M.; Kumar, C. y Singh, L. 2003. Triplet repeats in human genome: Distribution and their association with genes and other genomic regions. *Bioinformatics*. 19: 549-552.
- Tapia, Y. 2012. Diagnóstico molecular de las ataxias espinocerebelosas tipo - 1, -2, -3, -6 y -7 a través de electroforesis capilar en la población mestizo-mexicana. Tesis de maestría. Instituto Politécnico Nacional.
- Taylor, J.; Grote, S.; Xia, J.; Vandelft, M.; Graczyk, J.; Ellerby, L.; La Spada, A. y Truant, R. 2006. Ataxin-7 can export from the nucleus via a conserved exporting- dependent signal. *Journal of Biological Chemistry*. 281 (5): 2730-2739.
- UniProt. 2013. Ataxin-7 (O15265). Recuperado de www.uniprot.org/

- Velázquez, L.; Rodríguez, R.; García, J.; Almagner, L.; Cruz, T. y Laffita, J. 2011. A comprehensive review or Spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Cerebellum*. 10: 184-198.
- Watson, J. 2008. *Biología molecular del gen*. 5ª edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España. Págs. 147-150
- Yefimova, M.; Messadeq, N.; Karam, A.; Jacquard, C.; Weber C.; Jonet, L.; Wolfrum, U.; Jeanny, J. y Trottier, Y. 2010. Polyglutamine toxicity induces rod photoreceptor division, morphological transformation or death in Spinocerebellar ataxia 7 mouse retina. *Neurobiology of Disease*. 40: 311-324.
- Yu, X.; Ajayi, A. y Rao, N. 2012. Differential degradation of full-length and cleaved ataxin-7 fragment in a novel stable inducible SACA7 model. *J Mol Neurosci*. 47: 219-233.
- Zeigelboim, B.; Dumke, C.; Klagenberg, K. y Mengelberg, H. 2011. Spinocerebellar ataxia type 7. *J Soc Bras Fonoaudiol*. 23(2): 183- 186.