

# Caracterización de biomarcadores de deterioro cognitivo en la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2

## Autoría principal

Roberto Rodríguez Labrada<sup>1</sup>.

## Otros autores

Luis Velázquez Pérez<sup>1</sup>, Juan Fernández Ruiz<sup>2</sup>, Raúl Aguilera Rodríguez<sup>1</sup>, Yaimeé Vázquez Mojena<sup>1</sup>, Israel Vaca-Palomares<sup>2</sup>.

## Colaboradores

Lic. Annelié Estupiñán Rodríguez<sup>1</sup>, DrC. Jacqueline Medrano Montero<sup>1</sup>, Lic. Arnoy Peña Acosta<sup>1</sup>, Lic. Nalia Canales Ochoa<sup>1</sup>, Lic. Rosalinda Díaz<sup>2</sup>, Dr. Carola Obershmitch-Seifried<sup>3</sup>, Lic. Yanetza González Zaldivar<sup>1</sup>, Lic. Julio Cesar Rodríguez Díaz<sup>1</sup>.

## Entidad ejecutora principal

<sup>1</sup>Centro de Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Holguín, Cuba.

## Entidades participantes

<sup>2</sup>Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de México, México DF, México.

<sup>3</sup>Clinic for Neurology, University Hospital: Johann Wolfgang Goethe-University, Building 26, Theodor Stern Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany.

## Autor para correspondencia

DrC. Roberto Rodríguez Labrada

Dirección Postal: Edificio 40, Apto 7. Reparto Villanueva. Holguín. CP: 80100.

Teléfono (institucional): 462823

Fax (Dirección Provincial de Salud): 463579

E-Mail: roberto@ataxia.hlg.sld.cu

robertr1981@gmail.com

## Aporte científico de cada autor al resultado

- ✓ Dr. C. **Roberto Rodríguez Labrada** (60%): Participó en el diseño de los estudios presentados, la gerencia científica de los mismos, la ejecución de registros electroculográficos, psicofisiológicos y de aprendizaje visuomotor; así como las pruebas cognitivas. Además condujo el desarrollo de los análisis estadísticos, así como la interpretación e integración de los resultados. Es el autor principal de 4 de las 7 publicaciones que apoyan esta propuesta, segundo autor de 2 y tercero de 1. Ha presentado estos resultados en varios eventos nacionales e internacionales. Redactó y
- ✓ sometió a revisión el presente expediente.
- ✓ Dr. Cs. **Luis Velázquez Pérez** (16): Participó en el diseño, gerencia, ejecución, análisis e interpretación de todos los resultados. Es autor de todas las publicaciones que avalan
- ✓ esta investigación. Ha presentado parte de estos resultados en varios eventos. Participó en la revisión del presente expediente.

- ✓ Dr. C. **Juan Fernández-Ruiz** (6%): Participó en el diseño, ejecución, análisis e interpretación de los resultados relacionados con el aprendizaje visuomotor. Es autor de 2 publicaciones que avalan esta propuesta. Ha presentado parte de estos resultados en varios eventos. Participó en la revisión del presente expediente.
- ✓ MSc. **Raúl Aguilera Rodríguez** (6%): Participó en la evaluación clínica-neurológica de los pacientes, portadores de la mutación y controles incluidos en el estudio. Es autor de varias de las publicaciones que avalan esta propuesta. Participó en la revisión del presente expediente.
- ✓ MSc. **Yaimeé Vázquez Mojena** (6%): Participó en la ejecución de los estudios moleculares para la determinación del tamaño de la mutación en los enfermos y portadores de la mutación incluidos. Además, intervino en los análisis estadísticos y en la interpretación de los resultados. Es autor de 4 publicaciones que avalan esta propuesta. Participó en la revisión del presente expediente.
- ✓ MSc. **Israel Vaca-Palomares** (6%): Participó en la ejecución, análisis e interpretación de los resultados relacionados con el aprendizaje visuomotor. Es autor de 2 publicaciones que avalan esta propuesta. Ha presentado parte de estos resultados en varios eventos. Participó en la revisión del presente expediente.

## **Resumen**

**Antecedentes:** La Ataxia Espinocerebelosa 2 (SCA2) representa un serio problema de salud para Cuba. Aunque previamente se habían identificado biomarcadores de la enfermedad, ninguno permitía estimar la severidad del deterioro cognitivo, mostrando la novedad de esta investigación.

**Problema científico:** Con este trabajo se dio solución a la ausencia de biomarcadores fisiológicos objetivos para el estudio de la disfunción cognitiva y la evaluación de terapias en la SCA2.

**Resultados:** Se demostró por primera vez que la latencia sacádica, la tasa de errores antisacádicos y su porcentaje de corrección, así como las latencias antisacádicas están significativamente asociadas con parámetros neuropsicológicos que evalúan las funciones frontoejecutivas y la memoria, aun desde estadios prodrómicos de la enfermedad. Además se observaron alteraciones significativas de los potenciales P300 como reflejo de disfunciones ejecutivas y atencionales, mientras que las alteraciones visuomotoras indicaron la afectación de procesos ejecutivos estratégicos. Los estudios antisacádicos y psicofisiológicos demostraron novedosamente que la disfunción frontoejecutiva está estrechamente relacionada con el tamaño de la mutación SCA2. Estos resultados han sido publicados en 4 artículos originales de revistas de alto impacto, 1 artículo de revisión y 2 capítulos de libros en editoriales nacionales y extranjeras, alcanzando 18 citas en 3 años. Han contribuido a la formación de dos doctores en ciencias y han sido introducidos en el desarrollo de 3 ensayos clínicos y 3 investigaciones terapéuticas en la SCA2, así como en el estudio de la Enfermedad de Alzheimer por investigadores alemanes y colombianos, lo que contribuye a un mejor

abordaje terapéutico y fisiopatológico de estas neurodegeneraciones. Además, avalan estos resultados la obtención de 5 premios internacionales.

**Conclusiones:** El estudio electroculográfico, psicofisiológico y de aprendizaje visuomotor en la SCA2 provee nuevos biomarcadores de deterioro cognitivo útiles para el diagnóstico y la evaluación de terapias contra estas manifestaciones.

## **Comunicación Corta**

### **1. Introducción**

La Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una de las formas más severas de ataxias cerebelosas autosómica dominante. Esta es causada por la expansión del número de repeticiones del trinucleótido CAG en el gen *ATXN2*, lo que se traduce en el incremento del tracto poliglutamínico de la proteína ataxina 2 y la consecuente degeneración de diversas poblaciones neuronales<sup>1</sup>.

La SCA2 se caracteriza por un síndrome cerebeloso acompañado de enlentecimiento sacádico, neuropatía periférica, disfunción autonómica y alteraciones cognitivas. La enfermedad constituye un serio problema de salud en Cuba debido a la existencia de la mayor población de sujetos afectados a nivel mundial, con mayor predominio en Holguín (183 casos por 100 000 habitantes)<sup>1</sup>. A lo anterior se añade el incremento de la enfermedad en poblaciones infantiles, la existencia de una predisposición genética a mutaciones *de novo*<sup>2</sup>, la asociación del gen *ATXN2* con otras enfermedades neurodegenerativas<sup>3</sup>, así como la ausencia de tratamientos efectivos<sup>1</sup>.

Una de las barreras que limitan el desarrollo exitoso de terapias contra la SCA2 es la pobre caracterización de biomarcadores de las principales manifestaciones fenotípicas, útiles en la evaluación de ensayos clínicos. Una de estas manifestaciones es el deterioro cognitivo, caracterizado por alteraciones fronto-ejecutivas, de la memoria y la atención<sup>1</sup>. Sin embargo, el diagnóstico y la evolución de estas, usualmente se analizan mediante baterías de exámenes clínicos-neuropsicológicos de limitada sensibilidad y fiabilidad. Además, los estudios neuropsicológicos previos han incluido pocos pacientes y nunca han evaluado individuos en estadios prodrómicos<sup>4</sup>. Estas limitaciones avalan la necesidad de contar con parámetros fisiológicos objetivos que sirvan como biomarcadores para la estimación del deterioro cognitivo y sus principales determinantes, así como la evaluación de terapias. Por tanto, en esta investigación se realizaron estudios electroculográficos, psicofisiológicos y de aprendizaje visuomotor en una extensa cohorte de pacientes, portadores de la mutación y controles, con el objetivo de caracterizar diversos parámetros fisiológicos como biomarcadores de deterioro cognitivo de la SCA2.

### **2. Alteraciones sacádicas y antisacádicas como biomarcadores de deterioro cognitivo en Ataxia espinocerebelosa tipo 2.**

Los movimientos oculares sacádicos permiten cambiar la atención de un objeto de interés a otro, asegurando la proyección de su imagen en la fóvea y por tanto una información visual más precisa. Estos están sometidos a un extenso control cortical, incluso de regiones que están involucradas en las funciones cognitivas<sup>5</sup>.

En este trabajo se estudiaron 110 pacientes, 56 portadores de la mutación y 110 controles mediante electronistagmografía, con el objetivo de evaluar la relación entre las alteraciones sacádicas y diversos parámetros cognitivos<sup>6</sup>. Los pacientes mostraron una reducción significativa de la velocidad sacádica, prolongación de la latencia y disimetría sacádica; mientras que los portadores de la mutación presentaron un entrecimiento de estos movimientos.

En los pacientes se observó una asociación significativa entre la prolongación de la latencia sacádica y un desempeño más afectado de los exámenes cognitivos que evalúan las funciones frontoexecutivas (tarea de interferencia de Stroop, prueba de clasificación de cartas de Wisconsin y examen de fluencia verbal fonológica)<sup>6</sup> y la memoria verbal evocada (Fig.1). En los portadores de la mutación se obtuvo una correlación directa entre la latencia sacádica y el tiempo de ejecución de la tarea de Stroop.

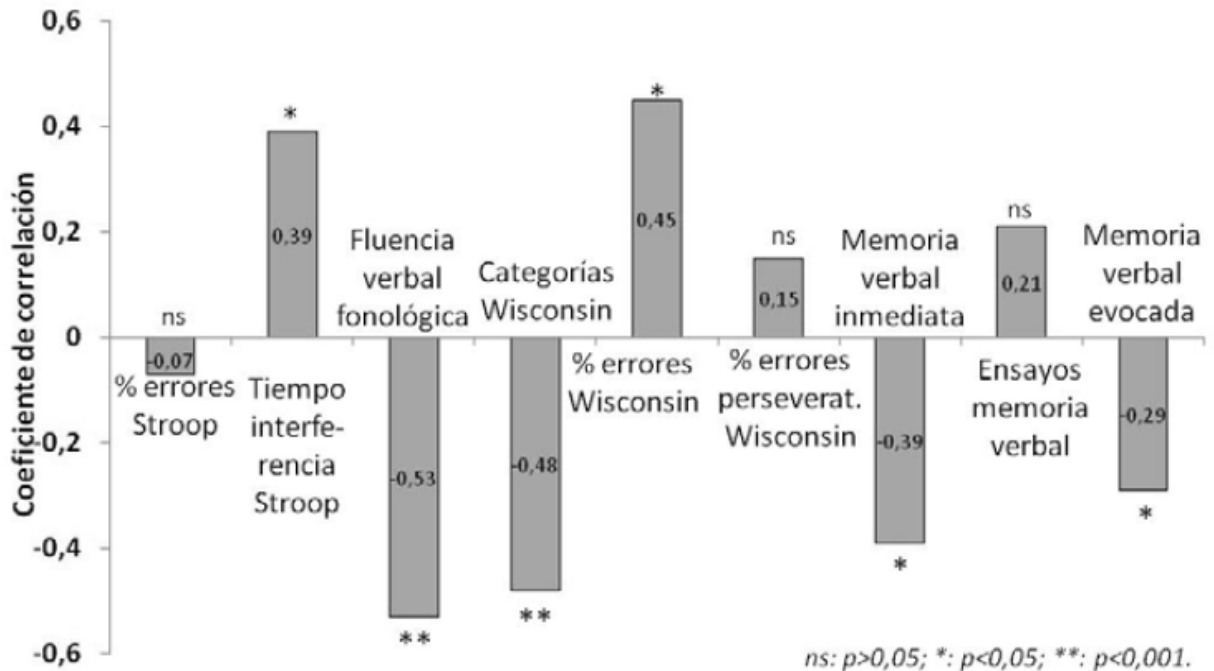


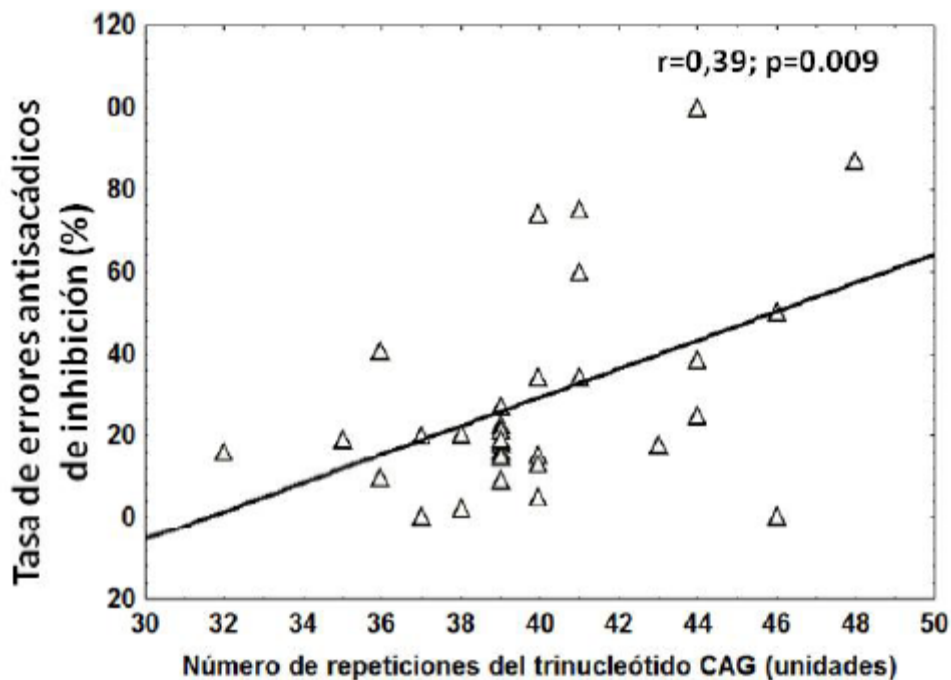
Fig. 1. Relación entre la latencia sacádica y las alteraciones cognitivas en pacientes SCA2

Por su parte, los movimientos oculares antisacádicos representan una forma compleja de comportamiento oculomotor en la que los individuos mueven los ojos en sentido contrario al que se desplaza el estímulo, por lo que son usualmente utilizados como herramienta para evaluar las funciones frontoexecutivas. Sin embargo en las SCAs estos movimientos oculares no han sido sistemáticamente evaluados<sup>7</sup>.

En este estudio, los pacientes mostraron un incremento significativo de la tasa de errores antisacádicos de inhibición (movimiento ocular en el mismo sentido del estímulo) y por omisión (no realización de movimiento); así como reducción del porcentaje de corrección de los errores de inhibición. Además, se observó un aumento

significativo de la latencia antisacádica y la latencia para corregir los errores antisacádicos de inhibición. En este grupo, el número de repeticiones de CAG mostró una correlación directa con la tasa de errores antisacádicos de inhibición (Fig.2) e inversa con el porcentaje de errores corregidos; lo que identifica a estas variables como biomarcadores útiles para estimar la magnitud del deterioro cognitivo y los efectos que sobre este, ejercen las expansiones poliglutamínicas<sup>7</sup>.

Al igual que los enfermos, los portadores de la mutación mostraron un incremento significativo de la tasa de errores antisacádicos de inhibición, así como prolongación de la latencia antisacádica y de corrección. Sin embargo, la tasa de errores por omisión y el porcentaje de errores corregidos fue normal. Adicionalmente, en los portadores de la mutación se observó una asociación entre la prolongación de la latencia antisacádica y de la latencia de corrección con una mayor probabilidad de debutar con el síndrome cerebeloso<sup>8</sup>.



**Fig.2** Asociación entre los errores antisacádicos de inhibición y el número de repeticiones del trinucleótido CAG en pacientes con SCA2.

En los enfermos se observó una correlación directa entre la tasa de errores de inhibición y por omisión con el tiempo de interferencia de Stroop, y el porcentaje de errores de Wisconsin, así como una correlación inversa entre ambas variables antisacádicas y el número de categorías de Wisconsin. Por su parte, el aumento de los errores antisacádicos por omisión se asoció con un desempeño alterado de los exámenes de fluencia verbal fonológica y memoria verbal evocada. En el grupo de portadores de la mutación se observó una correlación positiva entre el tiempo de ejecución de la tarea de Stroop y la latencia antisacádica, así como una correlación inversa entre la fluencia verbal fonológica y el tiempo requerido para corregir los errores antisacádicos<sup>7,8</sup>.

Estos resultados identifican a la latencia sacádica y a las variables antisacádicas como biomarcadores útiles para evaluar el deterioro de las funciones frontoexecutivas y la memoria verbal desde estadios prodrómicos de la enfermedad.

### **3. Caracterización de los potenciales evocados relacionados a eventos como biomarcadores de deterioro cognitivo en la SCA2.**

Los potenciales evocados relacionados a eventos son cambios de la actividad eléctrica cerebral resultantes del procesamiento de información durante la ejecución de una tarea mental<sup>9</sup>. Dentro de estos, el potencial P300 es uno de los más estudiados pero no ha sido sistemáticamente evaluado en la SCA2. Por tanto, se estudió este potencial en 30 enfermos, 30 portadores de la mutación y 30 controles.

Los pacientes mostraron una prolongación de la latencia de los componentes P300, así como reducción de su amplitud, tanto en los paradigmas de estimulación visual como auditiva. La latencia P300 visual correlacionó con las repeticiones de CAG.

En el grupo de portadores de la mutación se observaron alteraciones de la morfología y la replicabilidad de estos potenciales, con el consiguiente incremento de la variabilidad de los parámetros evaluados<sup>10</sup>. Estos resultados indican que las capacidades de identificación, discriminación y categorización de estímulos, así como las habilidades para extraer las características relevantes de los mismos están afectadas en la SCA2 desde los estadios presintomáticos y por tanto los potenciales P300 pueden ser utilizados como biomarcadores de déficits atencionales y ejecutivos en esta enfermedad.

### **4. Estudios del aprendizaje visuomotor como biomarcador del deterioro cognitivo en la SCA2.**

Las habilidades de aprendizaje motor se basan en procesos continuos de retroalimentación después de acciones motoras. Una tarea muy conocida para el estudio del aprendizaje visuomotor es la prueba de adaptación a primas, en la que estos dispositivos producen una distorsión a los sistemas visual y motor, activando mecanismos de adaptación y aprendizaje. Entre estas perturbaciones, la inversión del campo visual activa mecanismos relacionados con procesos cognitivos estratégicos<sup>11</sup>.

En este estudio, se aplicó la prueba de adaptación a prismas de inversión en 41 pacientes y sus respectivos controles. Los pacientes mostraron una disminución significativa de la magnitud de adaptación en comparación con los controles, aunque la magnitud del post-efecto no difirió<sup>12</sup>. Estos resultados indican la afectación de los procesos cognitivos estratégicos (ejecutivos) que participan en el aprendizaje visuomotor ante condiciones de retroalimentación incongruentes, por lo que identifican a la magnitud de adaptación al prisma de inversión como un posible biomarcador de deterioro cognitivo en la SCA2.

## 5. Consideraciones finales.

Estos resultados contribuyeron a la identificación y la caracterización de nuevos biomarcadores sensibles para el estudio de las alteraciones cognitivas mediante exámenes electrofisiológicos y de aprendizaje visuomotor. La descripción de estas herramientas brinda nuevos conocimientos sobre las bases fisiopatológicas de las alteraciones cognitivas y sus principales determinantes. Además incrementa la capacidad diagnóstica para estas manifestaciones y favorece el diseño de alternativas terapéuticas contra el deterioro cognitivo temprano que acompaña a la SCA2.

Estos resultados constan de 7 publicaciones científicas<sup>5-8,10,12,13</sup>, 18 citas y 5 premios internacionales. Los mismos han sido introducidos en la evaluación de 3 ensayos clínicos, 3 investigaciones terapéuticas y en el estudio de la Enfermedad de Alzheimer Familiar por investigadores alemanes y colombianos<sup>14</sup>, con el consiguiente impacto científico y social sobre las familias afectadas.

## Referencias

- [1] Velázquez-Pérez L, et al. A Comprehensive Review of Spinocerebellar Ataxia Type 2 in Cuba. *Cerebellum*. 2011; 10:184-98.
- [2] Laffita-Mesa, J.M., et al. Unexpanded and intermediate CAG polymorphisms at the SCA2 locus (ATXN2) in the Cuban population: Evidence about the origin of expanded SCA2 alleles. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(1):41-49.
- [3] Lattante S, et al. Contribution of ATXN2 intermediary polyQ expansions in a spectrum of neurodegenerative disorders. *Neurology*. 2014. In press.
- [4] Almeida-Silva UC, et al. Association between spinocerebellar ataxias caused by glutamine expansion and psychiatric and neuropsychological signals - a literature review. *Am J Neurodegener Dis* 2013;2(2):57-69.
- [5] Rodríguez-Labrada R, Velazquez-Perez L. Eye Movement Abnormalities in Spinocerebellar Ataxias. In: Gazulla J, editor. *Spinocerebellar Ataxias*. Rijeka: Intech; 2012. p.59-76.
- [6] Rodríguez-Labrada R, et al. Saccadic latency is prolonged in Spinocerebellar Ataxia type 2 and correlates with the frontal-executive dysfunctions. *J Neurol Sci*. 2011; 306:106-107.
- [7] Rodríguez-Labrada R, et al. Executive deficit in spinocerebellar ataxia type 2 is related to expanded CAG repeats: Evidence from antisaccadic eye movements. *Brain & Cogn*. 2014; 28-34.
- [8] Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, et al. Comprehensive study of early features in spinocerebellar ataxia 2: delineating the prodromal stage of the disease. *Cerebellum*. 2014;13(5):568-79.
- [9] Polich J, Kathryn LH. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophys*. 38 2000 3-19.
- [10] Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R. Alteraciones cognitivas y psicofisiológicas en portadores asintomáticos de la mutación SCA2. In: Velázquez-Pérez L, editor. *Manifestaciones tempranas de la Ataxia espinocerebelosa tipo 2*. Holguín: Ediciones Holguín. 2012. pp 105-114.
- [11] Taylor JA, Ivry RB. The role of strategies in motor learning. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1251:1-12
- [12] Vaca-Palomares I, Díaz R, Rodríguez-Labrada R, et al. Spinocerebellar Ataxia Type 2 Neurodegeneration Differentially Affects Error-Based and Strategic-Based Visuomotor Learning. *Cerebellum*; 2013; DOI 10.1007/s12311-013-0496-5

- [13] Rodríguez-Labrada R and Velazquez-Pérez L. Alteraciones de los movimientos oculares sacádicos en las enfermedades poliglutámicas. *Rev Mex Neurosci.* 2013; 14(3): 60-64.
- [14] Sepulveda-Falla D et al. Familial Alzheimer's disease-associated presenilin-1 alters cerebellar activity and calcium homeostasis. *J Clin Invest.* 2014. doi:10.1172/JCI66407