

**ATAXIAS HEREDITARIAS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR EN AMÉRICA LATINA: CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO CUBANO DE ATAXIAS.**

**UNIDAD EJECUTORA PRINCIPAL:** Centro de Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias.

**AUTOR PRINCIPAL:** Dr.Cs Luis Velázquez Pérez<sup>1</sup> (Académico Titular)

**COAUTORES:** Dr.C Roberto Rodríguez Labrada<sup>1</sup> (Joven asociado)

Dr.C Jonathan Javier Magnañas<sup>2</sup>

DrC Juan Fernández Ruiz<sup>3</sup>

Dr.C Jacqueline Medrano Montero<sup>1</sup>

Dr.C Diego Sepulveda<sup>4</sup>

MSc Yaimeé Vázquez Mojena<sup>1</sup>

DrC Rigoberto González-Piña<sup>2</sup>

Dra. Lázara Montero Márquez<sup>5</sup>

**FILIACIÓN:**

1-Centro de Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Holguín, Cuba

2-Instituto Nacional de Rehabilitación, CDMX, México

3-Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de México, CDMX, México.

4-Centro de Neurociencias, Medellín, Colombia.

5-Centro Nacional de Genética Médica, Venezuela.

**COLABORADORES:**

Lic. Julio Cesar Rodríguez Diaz<sup>1</sup>

Lic. Rosalinda Diaz<sup>2</sup>

Lic. Yanetza González Zaldivar<sup>1</sup>

Dr Raúl Aguilera González<sup>1</sup>

Lic. Carlos Tobon<sup>3</sup>

**Afiliaciones:**

1-Centro de Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Holguín, Cuba

2-Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de México, México DF, México.

3- Centro de Neurociencias, Medellín, Colombia.

**Autor para la correspondencia**

DrCs. Luis Velázquez-Pérez

**Dirección Postal:** Avenida de los Alamos, no. 25 entre Constitución e Independencia. Reparto Santiesteban, Holguín, Cuba.

**Teléfono (institucional):** 462823

**Fax (Dirección Provincial de Salud):** 463579

**E-Mail:** [luis.velazquez@infomed.sld.cu](mailto:luis.velazquez@infomed.sld.cu)  
[velazq63@gmail.com](mailto:velazq63@gmail.com)

**RESUMEN**

**Antecedentes:** Las enfermedades neurodegenerativas se definen como afecciones hereditarias y esporádicas que se caracterizan por la disfunción progresiva del sistema nervioso, llevando a la invalidez y la muerte. Dentro de ellas se encuentran las demencias y las ataxias, entre otras, que representan serios problemas de salud para América Latina. Esta investigación incluyó la evaluación clínica, epidemiológica neurofisiológica, molecular e imagenológica de diferentes poblaciones afectadas por ataxias hereditarias y la enfermedad de Alzheimer familiar en esta región. En la población mexicana el estudio permitió la identificación y caracterización integral de la más extensa población de pacientes con ataxia SCA7 a nivel mundial producto a un efecto fundador. Además se describió y caracterizó una nueva forma clínico-genética de ataxia autosómica recesiva asociada en tos paroxística, con otras manifestaciones extracerebelosas tales como trastornos del movimiento en vigilia y durante el sueño, alteraciones respiratorias y neuropatía periférica. En la población mexicana con ataxia SCA2 fueron identificadas un grupo de alteraciones funcionales en varias redes neurales mediante técnicas imagenológicas de alta resolución, lo que correlacionó con diversas manifestaciones fenotípicas. En Venezuela, la contribución fundamental

fue la caracterización clínico-epidemiológica de las ataxias hereditarias a nivel nacional, la que identificó una población de cerca de 2500 sujetos afectados, permitiendo la aplicación de estrategias de intervención. Por su parte, en Colombia se evaluó la disfunción cerebelosa de la población de sujetos afectados por la enfermedad de Alzheimer familiar, identificándose por primera vez biomarcadores útiles para el estudio de la progresión de esta enfermedad. Estos resultados han sido publicados en 10 artículos de revistas de alto impacto, alcanzando 126 citas en 4 años. Han contribuido a la formación de 1 doctor en ciencias, dos masters en ciencias y varios especialistas. Además, avalan estos resultados la obtención de 1 premio internacional y 1 Premio Anual de Salud nacional.

## **COMUNICACIÓN CORTA DEL RESULTADO**

### **Introducción**

Las enfermedades neurodegenerativas se definen como afecciones hereditarias y esporádicas que se caracterizan por la disfunción progresiva del sistema nervioso. Se asocian con la degeneración de las estructuras centrales o periféricas del sistema nervioso. Incluyen la enfermedad de Alzheimer, los trastornos del movimiento y otras. La edad de inicio es variable. Tienen un curso evolutivo progresivo, llevando a la invalidez y la muerte (Checkoway et al., 2011).

Dentro de estas, las ataxias hereditarias comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas. Las más frecuentes se producen por la expansión del triplete CAG en regiones codificantes de los genes respectivos e incluyen a la SCA1, 2, 3, 6, 7 y 17. Se estima que la etiología molecular de alrededor del 60% de las ataxias hereditarias permanece aún sin identificar (Hersheson et al., 2012; Klockgether, 2011; Velázquez-Pérez et al., 2017).

Por otra parte, la enfermedad de Alzheimer familiar se caracteriza por una edad de inicio por debajo de 65 años, patrón de herencia autosómico dominante. La forma molecular PS1-FAD fue descrita en Colombia, donde se registra la mayor población a nivel mundial (Sepulveda-Falla et al., 2012). En el presente trabajo se aportan un grupo de resultados por el Centro de Investigaciones de las Ataxias Hereditarias (CIRAH) en diferentes países de América Latina. Estos incluyeron a pacientes con diferentes tipos de ataxias hereditarias, así como en la enfermedad de Alzheimer familiar.

### **1. Caracterización epidemiológica y clínico-genética de una población mexicana con Ataxia Espinocerebelosa tipo 7**

La pesquisa epidemiológica identificó 10 familias con ataxias cerebelosas autosómica dominante, las que sumaban 64 sujetos enfermos y 75 descendientes sanos no afectados. De estas familias, 8 resultaron ser positivas para la mutación

causante de la SCA7, estas agruparon 55 pacientes y 17 individuos asintomáticos. Las dos restantes familias portaban la mutación SCA2. Se estima la existencia de un efecto fundador de la mutación SCA7 en la región de Xalapa.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyeron un síndrome cerebeloso (100%), hiperreflexia osteotendinosa (98%), enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos (98%), y disminución de la agudeza visual (94%). La aplicación de las escalas SARA, BARS e INAS permitió diferenciar a los pacientes según su estadio clínico, lo que confirma su utilidad como biomarcadores semicuantitativos de la progresión de la enfermedad. De manera interesante, se observó una correlación significativa entre estas escalas y las repeticiones del trinucleótido CAG y con la duración de la enfermedad.

En resumen, el presente trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Rehabilitación de México. Representa una contribución internacional sobre la caracterización epidemiológica y clínico-genética de la SCA7. La amplia cohorte de pacientes mexicanos con SCA7 representa una población homogénea útil para estudios genómicos y evaluaciones comparativas con pacientes de otros orígenes geográficos. Además este estudio permitió identificar nuevos biomarcadores útiles para estudiar la progresión de la enfermedad y la evaluación de terapias.

### **Identificación de una nueva forma de ataxia hereditaria asociada a tos espasmódica en la población mexicana**

Esta investigación se realizó en una familia mexicana, compuesta por tres miembros, procedente del estado de México con una forma rara de ataxia hereditaria autosómico recesivo asociada a tos paroxística. Los tres miembros afectados fueron sometidos a un examen neurológico, así como las escalas clínicas. Se les realizaron encuestas validadas para la identificación de trastornos del sueño, así como estudios electrofisiológicos de conducción nerviosa periférica, potenciales evocados somatosensoriales y auditivos de tallo cerebral, estudios polisomnográficos y video-nistagmográficos. El desarrollo de estas técnicas y su interpretación fue realizado íntegramente por dos especialistas cubanos en colaboración con investigadores mexicanos.

Este estudio muestra el primer reporte internacional de una familia con una forma de ataxia cerebelosa autosómica recesiva asociada a eventos de tos paroxística que anteceden en varios años al síndrome cerebeloso y se acompañan además de manifestaciones no cerebelosas tales como disfunción cognitiva, disautonomía, trastornos motores y respiratorios del sueño, neuropatía periférica y manifestaciones oculomotoras. Una familia con características similares también ha sido identificada por nuestro grupo en Italia, conformada por dos hermanos.

En resumen, este trabajo reporta una nueva forma de ataxia recesiva asociada con tos espasmódica en una familia mexicana, lo que confirma la amplia heterogeneidad clínico-genética de las ataxias hereditarias. Su identificación,

caracterización y manejo integral ha sido el resultado de la contribución técnica y académica del proyecto cubano de ataxias hereditarias sobre el estudio de las ataxias hereditarias en México.

**Alteraciones de la conectividad funcional en pacientes mexicanos con SCA2 y su influencia sobre el desempeño motor y cognitivo**

Se realizó un análisis de morfometría basado en voxels, empleando el FSL-VBM, así como análisis de conectividad funcional en 14 pacientes mexicanos con SCA2. El análisis de las imágenes evidenció la alteración de 19 conexiones funcionales en el grupo de enfermos en comparación con los controles. La reducción más notable de la conectividad funcional se observó a nivel del cerebelo anterior derecho, mientras que el incremento más significativo de las conectividades funcionales se obtuvo entre el cerebelo anterior derecho y el giro temporal medio izquierdo. Los análisis de correlación evidenciaron una asociación significativa entre las alteraciones de conectividad funcional entre distintas áreas y el desempeño motor y cognitivo de los pacientes.

En la red cerebelosa, las principales alteraciones de la conectividad funcional se concentraron en el cerebelo posterior izquierdo. El análisis de la red funcional por defecto del cerebro evidenció un aumento significativo de la conectividad en el giro cingulado posterior, mientras que en la red fronto-parietal se mostró una activación notable.

En resumen, se detectó un número importante de alteraciones en la interacción funcional en los circuitos cerebeloso, frontal y parietal, en especial, una reducción significativa de la conectividad de la red cerebelosa e incremento de la conectividad en las redes funcionales por defecto y frontoparietales. De manera general, estas alteraciones de conectividad funcional estuvieron estrechamente relacionadas con las manifestaciones motoras cerebelosas y cognitivas, lo que favorece nuestra comprensión de los mecanismos fisiopatológicos asociados a la SCA2.

**Estudio clínico-epidemiológico de las ataxias hereditarias en Venezuela.**

Esta colaboración, se concentró en el estudio clínico-epidemiológico de las diferentes ataxias y en la formación del capital humano. La evaluación clínica incluyó a pacientes con diferentes formas moleculares tales como SCA1, SCA2, SCA3, SCA7, así como ataxia de Friedreich y telangiectásica. En este caso fueron vistos 230 enfermos, de ellos 146 con ataxias espinocerebelosas o dominantes, 61 casos con recesivas y 23 indeterminadas. Además se examinaron clínicamente 2150 descendientes en riesgo. Este trabajo representó el primer estudio clínico-epidemiológico de alcance nacional para las ataxias hereditarias en Venezuela. Su aporte fundamental consistió en la descripción fenotípica desde el punto de vista clínico en los diferentes casos y demostró la existencia de un gran número de

familias afectadas lo que facilita el desarrollo de acciones de intervención diagnóstica y terapéutica en esta población. Por otro lado, estos resultados ofrecen una valiosa información para el estudio posterior de la epidemiología molecular de estas enfermedades en Venezuela y la búsqueda de un posible efecto fundador de algunas mutaciones en esta región.

### **Manifestaciones cerebelosas en la enfermedad de Alzheimer familiar causada por mutación en el gen de la presenilina 1.**

Se ha observado el depósito  $\beta$ -amiloides en el cerebelo de pacientes con la enfermedad de Alzheimer familiar, los que muestran disfunción cerebelosa ligera. Estas alteraciones morfológicas que ocurren a nivel cerebeloso pueden iniciar desde los estadios presintomáticos de la enfermedad.

Para comprobar la disfunción cerebelosa se realizó un estudio transversal en 29 sujetos: 9 enfermos, 10 portadores asintomáticos y 10 sujetos controles. El examen de adaptación a prismas reveló una disminución del desempeño motor en el grupo de sujetos enfermos, pero no en los presintomáticos. Un comportamiento similar se observó para la magnitud de adaptación a prismas. El examen de la coordinación fina de miembros superiores mediante el test de Pegboard, evidenció alteraciones significativas en los enfermos.

Estos resultados indican la presencia de una disfunción cerebelosa ligera en los portadores asintomáticos de la mutación, lo que pudiera interpretarse como una neurodegeneración cerebelosa causada por la mutación de la presenilina-1.

### **CONSIDERACIONES FINALES**

Estos resultados representan una contribución internacional del proyecto cubano de las ataxias hereditarias en los aspectos científicos y técnicos realizado en un grupo de pacientes con ataxias hereditarias y la demencia Familiar de Alzheimer procedentes de México, Colombia y Venezuela. En la SCA7 se realizó una caracterización epidemiológica y clínico-genética que permitió identificar un efecto fundador de la misma en México así como nuevos biomarcadores útiles para estudiar la progresión de la enfermedad y la evaluación de terapias.

También se realizó la descripción clínica de una nueva forma de ataxia recesiva asociada con tos espasmódica en una familia mexicana. Su identificación y caracterización ha sido el primer reporte a nivel internacional de este tipo de ataxia recesiva.

Las alteraciones de la conectividad funcional en SCA2 ha sido otra contribución de significativa importancia aprovechando la alta tecnología lo que facilitó una nueva vía para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos asociados a este tipo de ataxia.

La evaluación clínica de enfermos y descendientes en riesgo, así como y el asesoramiento a los familiares asintomáticos descendientes constituyó un importante aporte cubano al estudio de las ataxias en Venezuela. En este caso fueron vistos alrededor de 2500 sujetos con diferentes formas moleculares tales como SCA1, SCA2, SCA3, SCA7, así ataxia de Friedreich y telangiectásica. Además, se realizó un aporte significativo en los portadores de la mutación PS1-FAD al demostrarse una disfunción cerebelosa en los mismos. Estos hallazgos definen el estadio presintomático en este tipo de demencia familiar, no reportado previamente por otros autores.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. Checkoway H, Lundin JI, Kelada SN. Neurodegenerative diseases. IARC Sci Publ. 2011;(163):407-19.
2. Hershenson J, Haworth A, Houlden H. The inherited ataxias: genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics. Hum Mutat. 2012;33(9):1324-32
3. Klockgether T. Update on degenerative ataxias. Curr Opin Neurol. 2011;24(4):339-45
4. Sepulveda-Falla D, Glatzel M, Lopera F. Phenotypic profile of early-onset familial Alzheimer's disease caused by presenilin-1 E280A mutation. J Alzheimers Dis. 2012;32(1):1-12.
5. Velazquez-Perez L, Rodríguez-Labrada R, Fernandez-Ruiz J. Spinocerebellar Ataxia Type 2: Clinicogenetic Aspects, Mechanistic Insights, and Management Approaches. Front. Neurol., 2017