

## ANOMALÍAS NUCLEARES Y POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A PACIENTES CON ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO-2

Dany A. Cuello-Almarales\*, Luis E. Almaguer-Mederos, Dennis Almaguer-Gotay

Departamento de Neurobiología Molecular del CIRAH

### INTRODUCCIÓN

La Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una de las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central que son causadas por la expansión repetitiva del trinucleótido CAG en la región codificante de los respectivos genes implicados. Actualmente, la identificación de biomarcadores de valor pronóstico constituye el objetivo central de diversas investigaciones relacionadas con la SCA2.

Estudios recientes han demostrado asociación de procesos neurodegenerativos con marcadores de inestabilidad genómica expresados en elevadas frecuencias de micronúcleos (MN). Los MNs dan nombre al Test de MNs, método de análisis citogenético que permite evaluar otras anomalías nucleares como marcadores de citotoxicidad (células binucleadas (BN)) y marcadores de apoptosis (células con: núcleo picnótico (PN), cariólisis (CL), cromatina condensada (CC) y con cariorrexis (CRX)).

Particularmente, un incremento en la frecuencia de MNs fue relacionado con la enfermedad de Huntington, proceso neurodegenerativo que comparte características genéticas y fisiopatológicas con la SCA2. Adicionalmente, un potencial vínculo entre la SCA2 y la frecuencia de MNs podría ser establecido considerando que una asociación entre pacientes con SCA2 y polimorfismos sobre los genes *GSTO2* y *MTHFR* fue establecido<sup>1,2</sup>. Ambos genes juegan un rol central en procesos celulares vinculados con la ocurrencia de MNs.

#### Objetivo.

Caracterizar la asociación entre anomalías nucleares y la SCA2, y la potencial contribución de los polimorfismos *GSTO2* [rs2297235] y *MTHFR* [C677T].

### MÉTODO

Se estudiaron 30 pacientes SCA2 y 30 sujetos sanos pareados por sexo y edad. Se evaluaron los polimorfismos *GSTO2* [rs2297235] y *MTHFR* [C677T] a través de PCR/RFLP. De acuerdo con los criterios de Bolognesi y cols., 2013<sup>3</sup>, se determinó la frecuencia de anomalías nucleares (células con MNs, CL, PN, CC y BN) en células exfoliadas de la mucosa bucal.

#### Bibliografía

1. Almaguer-Mederos LE, Almaguer-Gotay D, Aguilera-Rodríguez y cols. Association of glutathione S-transferase omega polymorphism and spinocerebellar ataxia type 2. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;372:324–328.
2. Almaguer-Mederos LE, Jorge-Sainz Y, Almaguer-Gotay D. One-carbon metabolism factor MTHFR variant is associated with saccade latency in Spinocerebellar Ataxia type 2. *Journal of the Neurological Sciences* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.11658>.
3. Claudia Bolognesi, Michael Fenech. Micronucleus assay in human cells: lymphocytes and buccal cells. *Methods Mol Biol*. 2013;1044:191-207.

### RESULTADOS

En los pacientes con SCA2 se registró un incremento significativo de la frecuencia de células con MNs, PN y con CL en relación a los controles ( $p < 0.01$ ) (Fig.1 A,B y C). Por otro lado, si bien no hubo diferencias significativas en relación a los controles (Fig.1 D y E), la frecuencia de células con CC y BN mostraron una asociación significativa con la duración de la enfermedad. Adicionalmente, las células BN mostraron asociación con la edad de inicio (*Datos no mostrados*).

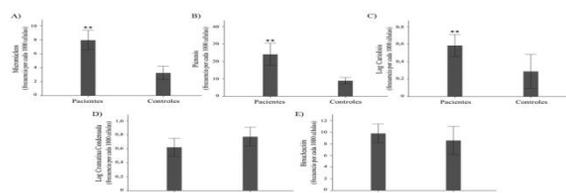


Figura 1. Comparación de la frecuencia de atipias nucleares entre pacientes y controles. \*\*  $p < 0,01$ .

Por otra parte, a partir de un análisis de regresión lineal múltiple, se comprobó que los polimorfismos *GSTO2* [rs2297235] y *MTHFR* [C677T], no tuvieron influencia significativa sobre ninguna de las anomalías nucleares evaluadas ( $p > 0,05$ ), aun cuando se observó una clara tendencia al incremento en la frecuencia de MNs con la dosis para el alelo "G" del polimorfismo *GSTO2* [rs2297235] (*Datos no mostrados*). No obstante, se obtuvo que el polimorfismo *GSTO2* [rs2297235], y de acuerdo al modelo recesivo, tuvo una influencia significativa sobre la edad de inicio de la enfermedad. (Figura 2C).

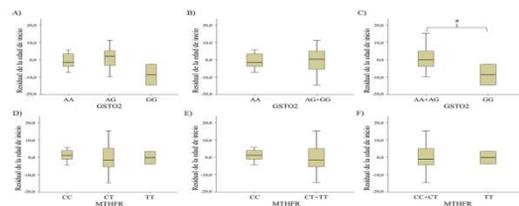


Figura 2. Comparación de la frecuencia de micronúcleos atendiendo a los genotipos *GSTO2* y *MTHFR*. A) Modelo aditivo para el locus *GSTO2*. B) Modelo dominante para el locus *GSTO2*. C) Modelo recesivo para el locus *GSTO2*. D) Modelo aditivo para el locus *MTHFR*. E) Modelo dominante para el locus *MTHFR*. F) Modelo recesivo para el locus *MTHFR*.

### CONCLUSIONES

La presencia de anomalías nucleares en células exfoliadas de la mucosa bucal está asociada a la SCA2, aunque no parece ser influido por la edad, sexo, número de repeticiones de CAG en alelos *ATXN2* o por los polimorfismos *GSTO2* [rs2297235] o *MTHFR* [C677T].