

# One-carbon metabolism factor MTHFR variant is associated with saccade latency in Spinocerebellar Ataxia type 2

**Autores:** Luis E. Almaguer-Mederos, Yasnay Jorge-Sainz, Dennis Almaguer-Gotay, Raúl Aguilera-Rodríguez, Roberto Rodríguez-Labrada, et al.

## INTRODUCCIÓN

La Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es la segunda entre las ataxias espinocerebelosas con mayor prevalencia a nivel mundial, y alcanza la más elevada tasa de prevalencia a nivel mundial en la provincia Holguín: 40,18 cada 10<sup>5</sup> habitantes. Es causada por la expansión de una secuencia repetitiva de CAG ubicada en el primer exón del gen *ATXN2*, y por tanto pertenece al grupo de enfermedades poliglutámicas.

La ataxina-2, producto de la expresión del gen *ATXN2*, es una proteína con un amplio patrón de expresión en el organismo, que se ha vinculado a la regulación del procesamiento global de ARN, a los procesos de traducción a nivel de ribosomas, a la respuesta al estrés celular, a la re-organización del citoesqueleto, a la transcripción nuclear y a rutas de señalización intracelulares ligadas al trofismo.

En particular, se han establecido asociaciones entre distintos factores vinculados al metabolismo del folato y varias enfermedades neurodegenerativas, entre las que se encuentran la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Dada la importancia de la MTHFR en el metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato y su relevancia en el contexto de enfermedades neurodegenerativas, ¿polimorfismos funcionales en el gen MTHFR se asociarán a la gravedad de la SCA2?

### Objetivo:

Evaluar la asociación de los polimorfismos C677T y A1298C en el gen *MTHFR* con la gravedad clínica neurológica en la SCA2.

## MÉTODO

**Diseño del estudio** → Se realizó un estudio analítico de casos-contróles.

**Sujetos estudiados** → 745 pacientes SCA2 (Inicio "prematureo" (n=38; 65,79% hombres), Inicio "típico" (n=90; 58,89% hombres), Inicio "tardío" (n=38; 44,74% hombres)) y 130 Controles.

**Evaluación clínica** → Edad de inicio, Puntuaciones de la Escala SARA, Electronistagrafía (Velocidad Sacádica Máxima Latencia Sacádica).

**Estudios de genética molecular**

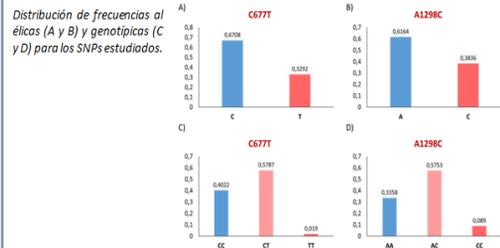


## CONCLUSIONES

El polimorfismo *MTHFR* A1298C modifica la latencia sacádica en pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2, aunque no modifica el riesgo genético, la edad de inicio o la velocidad sacádica máxima. Estos resultados sugieren que el metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato podría ser de importancia fisiopatológica en la SCA2.

## RESULTADOS

- Se obtuvieron las **frecuencias alélicas y genotípicas** para los SNPs C677T y A1298C.
- Heterocigosidad estimada:** C677T (0,4511), A1298C (0,4652).
- Contenido Informativo de los Polimorfismos:** C677T (0,3493), A1298C (0,3570).



- No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles para las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs C677T y A1298C.

- Como novedad crucial, se obtuvo que las comparaciones de medias de la latencia sacádica entre los genotipos *MTHFR* A1298C o sus combinaciones con los genotipos C677T, produjeron resultados altamente significativos bajo los modelos genéticos aditivos y dominantes.

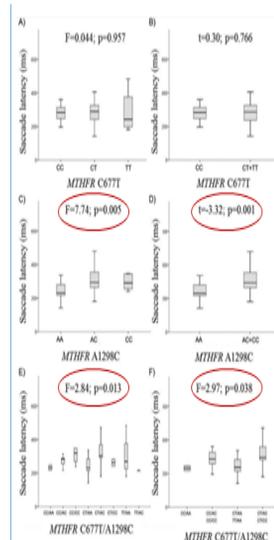


Fig. 1. Means comparisons for saccade latency across *MTHFR* C677T or A1298C genotypes or its combinations under the additive (A, C and E) or dominant genetic models (B, D and F).

Almaguer-Mederos et al. / *Neurosci*. 2022;428:115356

Valores promedio de la latencia sacádica según el genotipo para el SNP A1298C.

Genotipo <i>MTHFR</i> A1298C	Latencia sacádica media (miliseg.)
AA	249,66
AC	308,49
CC	329,12

- La presencia de al menos un alelo "C" -genotipos "AC" o "CC"- implicó una prolongación media de la latencia sacádica de **61,67 milisegundos**.
- La presencia de dos alelos "C" implicó una prolongación media de la latencia sacádica de **79,46 milisegundos**.

