

Artículo de revisión

Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (parte B): patogénesis molecular y perspectivas terapéuticas

**Jonathan J Magaña,* Luis Velázquez-Pérez,† Hernán Cortés,*
Oscar Hernández-Hernández,* Bulmaro Cisneros§**

* Laboratorio de Medicina Genómica, CENIAQ, Departamento de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación, México, D.F.

† Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Holguín, Cuba.

§ Departamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-IPN, México, D.F.

Dirección para correspondencia:
Dr. Bulmaro Cisneros Vega
Departamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-IPN.
Av. Instituto Politécnico Nacional
Núm. 2508, Col. San Pedro
Zacatenco, 07360, México D.F.
Tel: +52(55) 5061 3339,
Fax: 5061 3931
E-mail: bcisnero@cinvestav.mx

Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre
Laboratorio de Medicina Genómica,
CENIAQ, Departamento de
Genética, Instituto Nacional de
Rehabilitación.
Av. México-Xochimilco Núm. 289,
Col. Arenal de Guadalupe,
14389 México D.F.
Tel: +52 (55) 5999 1000 ext. 14708
E-mail: maganasm@hotmail.com
jmagana@inr.gob.mx

Recibido: 21 de julio de 2014.
Aceptado: 21 de agosto de 2014.

Este artículo puede ser consultado en
versión completa en:
<http://www.medicgraphic.com/rid>

Palabras clave: Ataxia espinocerebelosa tipo 2, ataxina 2, agregados nucleares y citoplasmáticos, mecanismos moleculares, terapia génica.

Key words: Spinocerebellar ataxia type 2, ataxin-2, nuclear and cytoplasmatic foci, molecular mechanisms, genic therapy.

Resumen

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad neurodegenerativa con un patrón de herencia autosómico dominante, caracterizada por un cuadro clínico multisistémico que afecta principalmente al sistema nervioso somático y autónomo. La SCA2 es causada por un aumento en el número de repetidos del trinucleótido CAG, localizados en la región codificadora 5' del gen ATXN2, lo que origina la incorporación de un segmento de poliglutaminas en el dominio N-terminal de la proteína mutante. Un mayor número de repetidos CAG se ha asociado con un inicio más temprano y manifestaciones más severas de la enfermedad en generaciones subsecuentes de una familia afectada. En este trabajo se presenta una recapitulación de las evidencias experimentales que han permitido definir los mecanismos moleculares asociados con la SCA2. Además se describe, de manera detallada, la participación de la ataxina-2 en diferentes procesos celulares, como la maduración del ARN mensajero, la regulación de la traducción, la endocitosis y la señalización mediada por calcio. Finalmente, tomando en consideración las bases moleculares de la SCA2 se discuten las posibles estrategias de terapia génica para revertir o aminorar la enfermedad.

Abstract

Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is an autosomal inherited neurodegenerative disorder characterized by a multisystemic phenotype with somatic and autonomic nervous system manifestations. SCA2 is caused by the expansion of a CAG triplet repeat located in the 5' coding region of the ATXN2 gene, which results in the incorporation of a segment of polyglutamines in the mutant protein, being longer expansions associated with earlier onset and more severe disease in subsequent generations of a given genealogy. In this review, we present the experimental evidence that has helped to define the molecular mechanisms underlying SCA2 pathogenesis. In addition, we recapitulate data showing the participation of ataxin-2 in crucial cellular processes, including messenger RNA maturation, translation regulation, endocytosis and calcium-mediated signaling. Finally, based on the molecular basis of SCA2 pathogenesis, we discuss the perspectives of development of therapeutic strategies for SCA2.

Introducción

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza principalmente por ataxia de la marcha, temblor postural o cinético, disminución del tono muscular y de los reflejos tendinosos, disgracia, dismetría y disidiacocinesias. Además, la SCA2 está asociada con movimientos sacádicos lentos que pueden progresar hasta una oftalmoplejía nuclear. La SCA2 está acompañada frecuentemente con contracturas musculares dolorosas de miembros inferiores, así como con neuropatía periférica y desórdenes de sueño.¹⁻³ En la actualidad, la SCA2 se considera la segunda ataxia más común a nivel mundial.⁴⁻⁸

La SCA2 forma parte de un grupo de enfermedades neurodegenerativas causadas por la expansión del triplete CAG, el cual está localizado en la región codificante de los diferentes genes involucrados. La traducción de los tripletes expandidos CAG genera proteínas con regiones ricas en glutamina que ejercen efectos tóxicos sobre poblaciones de neuronas específicas.² Para el caso de la SCA2, los tripletes CAG se ubican en el primer exón del gen denominado *ATXN2* que se localiza en la región cromosómica 12q23-24.⁹ Los individuos que desarrollan la patología presentan de 32 hasta 200 repeticiones de este triplete.^{8,10,11} La SCA2 se caracteriza por presentar el fenómeno de «anticipación», el cual consiste en un inicio más temprano de la enfermedad y una sintomatología más severa a medida que la enfermedad se hereda a través de generaciones sucesivas, lo que correlaciona directamente con un aumento en el número de repeticiones CAG.¹²

Bases moleculares de la SCA2

El incremento anormal de tripletes repetidos se ha relacionado con el desarrollo de múltiples enfermedades genéticas, principalmente neuronales y musculares.¹³ Hasta el momento se han reportado más de 30 desórdenes genéticos atribuidos a expansiones de trinucleótidos entre los que se incluyen 8 diferentes tipos de SCA, la ataxia tipo Friedreich, la corea de Huntington (HD), la distrofia miotónica tipo 1, y el síndrome de X frágil.¹³⁻¹⁵ Aunque el tipo de mutación presente en todas estas patologías es el mismo, los mecanismos moleculares varían entre ellas.¹⁶

El mecanismo fisiopatológico de la SCA2 consiste en la expansión del triplete CAG que origina una región rica en el aminoácido glutamina en la proteína ataxi-

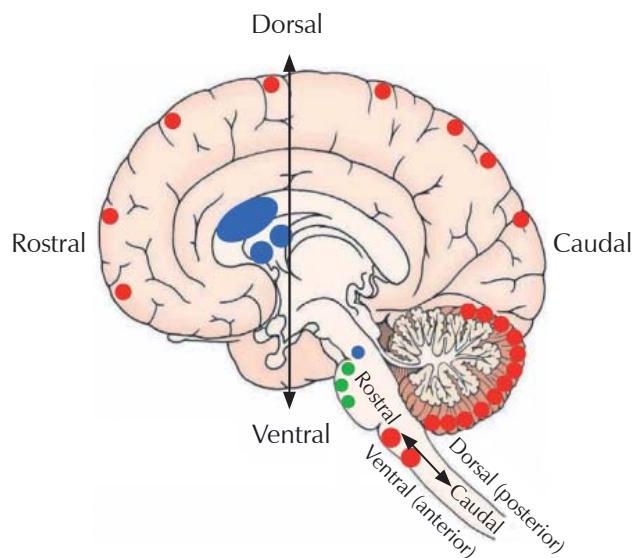


Figura 1. Pérdida neuronal y disfunción cerebral de la SCA2 asociados con la presencia de la ataxina-2 mutada. En color rojo se observan anatómicamente los sitios de mayor pérdida neuronal, en color azul se observan los sitios asociados a los núcleos extrapiramidales y en color verde se observan los sitios implicados en la disfunción del nervio craneal.

Imagen en color en: www.medigraphic.com/rid

na-2, lo que ocasiona que la proteína adquiera una función nueva que es tóxica para grupos neuronales específicos del sistema nervioso humano, como son las células de Purkinje, los núcleos propios del puente estriado, las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal y los núcleos motores de los nervios craneales (*Figura 1*). El grado de degeneración neuronal está relacionado con el tamaño de la expansión poliglutamática, y se expresa fenotípicamente como alteraciones motoras y cognitivas.

La ataxina-2 mutante presenta un plegamiento anormal que ocasiona la formación de agregados en el núcleo de las neuronas, lo que desencadena una serie de alteraciones que conducen a la muerte celular programada y, por ende, a la degeneración de estructuras neuronales periféricas y centrales. No obstante, existe controversia sobre si la presencia de agregados de la ataxina-2 es la única causa de la neurodegeneración, ya que la proteína silvestre presenta modificaciones postraduccionales (fosforilación, acetilación, ubiquitinación, sumoilación y escisión proteolítica) que le permiten interaccionar con otras proteínas, y en su estado mutante podría alterar su maduración y, por ende, las funciones que dependen de su asociación con otras moléculas.¹⁷

Formación de agregados nucleares y citoplasmáticos de la ataxina-2

La ataxina-2 normal presenta una localización citoplasmática en neuronas y en varias líneas celulares.^{18,19} Existen mecanismos celulares de proteólisis que cortan la ataxina-2 produciendo un fragmento de ~20kDa que tiene la capacidad de transportarse hacia el núcleo.²⁰ Por otra parte, la ataxina-2 de longitud completa mutada presenta un arreglo anormal de las estructuras β -plegadas, lo que ocasiona que se agrupen a través de interacciones polares y formen agregados (*Figura 2*). Las formas mutadas de la ataxina-2 pueden ser procesadas por las caspasas; sin embargo, los fragmentos ricos en poliglutaminas que se generan también tienen la capacidad de formar agregados. Las inclusiones son un rasgo distintivo de las enfermedades poliglutamínicas.²¹ Los agregados de la ataxina-2 mutante se localizan principalmente en el citoplasma de las neuronas, mientras que las inclusiones nucleares que están formadas por la ataxina-2 mutante ubiquitinada sólo se detectan en el 1-2% de las neuronas pontinas, pero en algunos pacientes se ha observado la presencia de agregados también en células gliales. La acumulación de las inclusiones desencadena una serie de efectos que conducen a

la muerte celular y por ende a la degeneración de las estructuras neurales periféricas y centrales. De manera general, los mecanismos que causan la muerte celular programada se originan tanto a nivel citoplasmático como nuclear, alterando vías apoptóticas, y al proteosoma (*Figura 2*), lo que ocasiona finalmente la desregulación de los mecanismos de neuroprotección y la interferencia del transporte axonal.

Es importante comentar que existe controversia acerca de que las inclusiones de la ataxina-2 mutada representan el mecanismo principal de la degeneración neural, ya que las células de Purkinje no tienen inclusiones pero sí presentan la activación de la muerte celular programada.²² Además, en diversos modelos animales que se han desarrollado para el estudio de las enfermedades poliglutamínicas se observa la degeneración neuronal antes de la detección de los agregados celulares.^{23,24} Es posible que existan diferentes mecanismos que desencadenan el desarrollo de la patogénesis molecular de la SCA2 y, por lo tanto, es necesario comprender la función normal de la proteína ataxina-2.

Función de la ataxina-2

La ataxina-2 sólo presenta similitud con otras proteínas causantes de enfermedades neurológicas debidas a

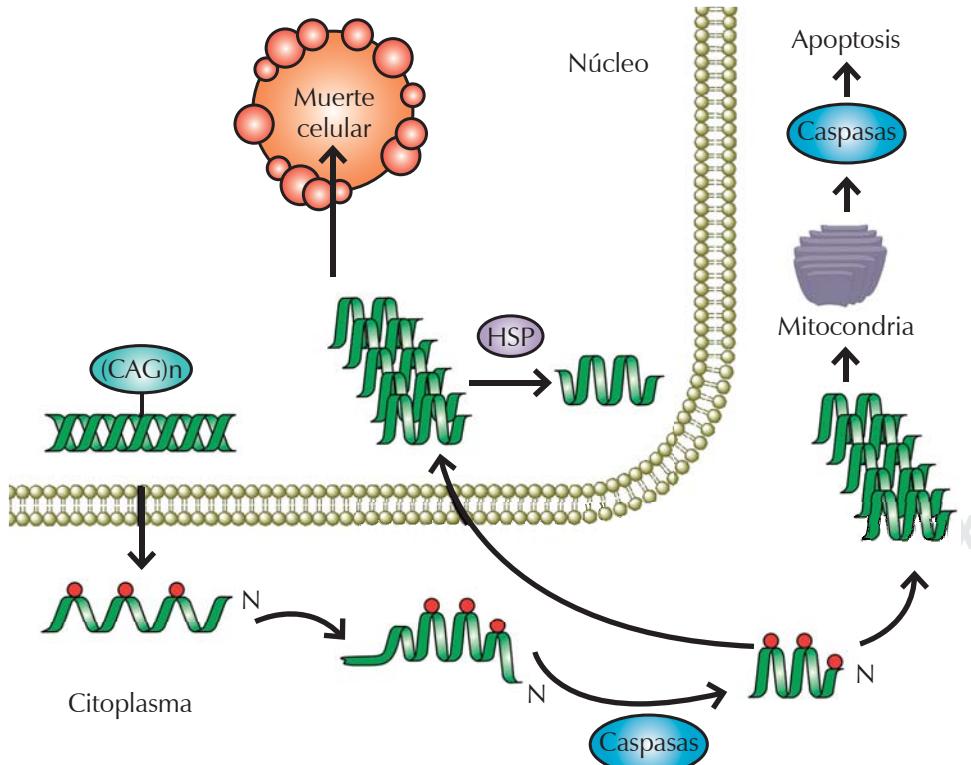


Figura 2.

Degeneración celular asociada con la formación de agregados de la ataxina-2 mutante. Se describen los posibles mecanismos asociados con la formación de agregados celulares. A partir de la transcripción del gen mutado ATXN2 se traduce una proteína con una región rica en glutaminas; la fusión de moléculas de la ataxina-2 mutante se puede dar a partir de monómeros de la proteína completa o a partir de fragmentos generados por escisión proteolítica. Los agregados que escapan de la ubiquitinación originan muerte celular programada; a nivel citoplasmático vía apoptosis mediada por la mitocondria, o de manera directa a nivel nuclear.

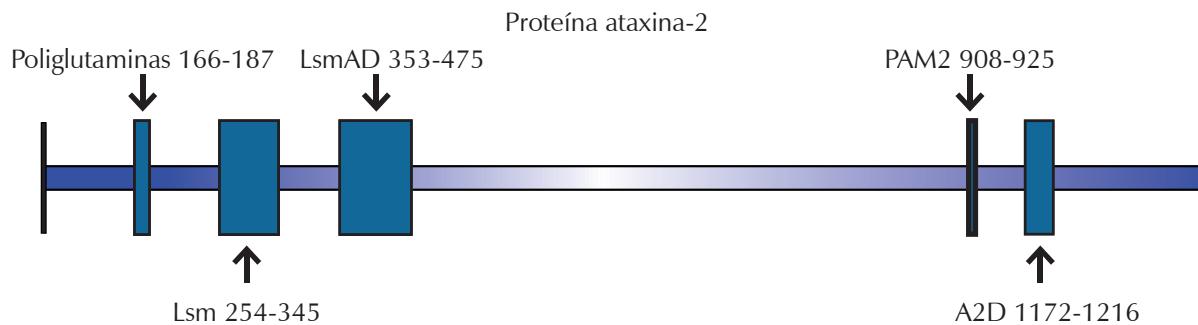


Figura 3. Estructura de la proteína ataxina-2. La proteína está conformada por 1,312 aminoácidos. Se muestran los dominios de la proteína y la región de aminoácidos que comprende cada uno.

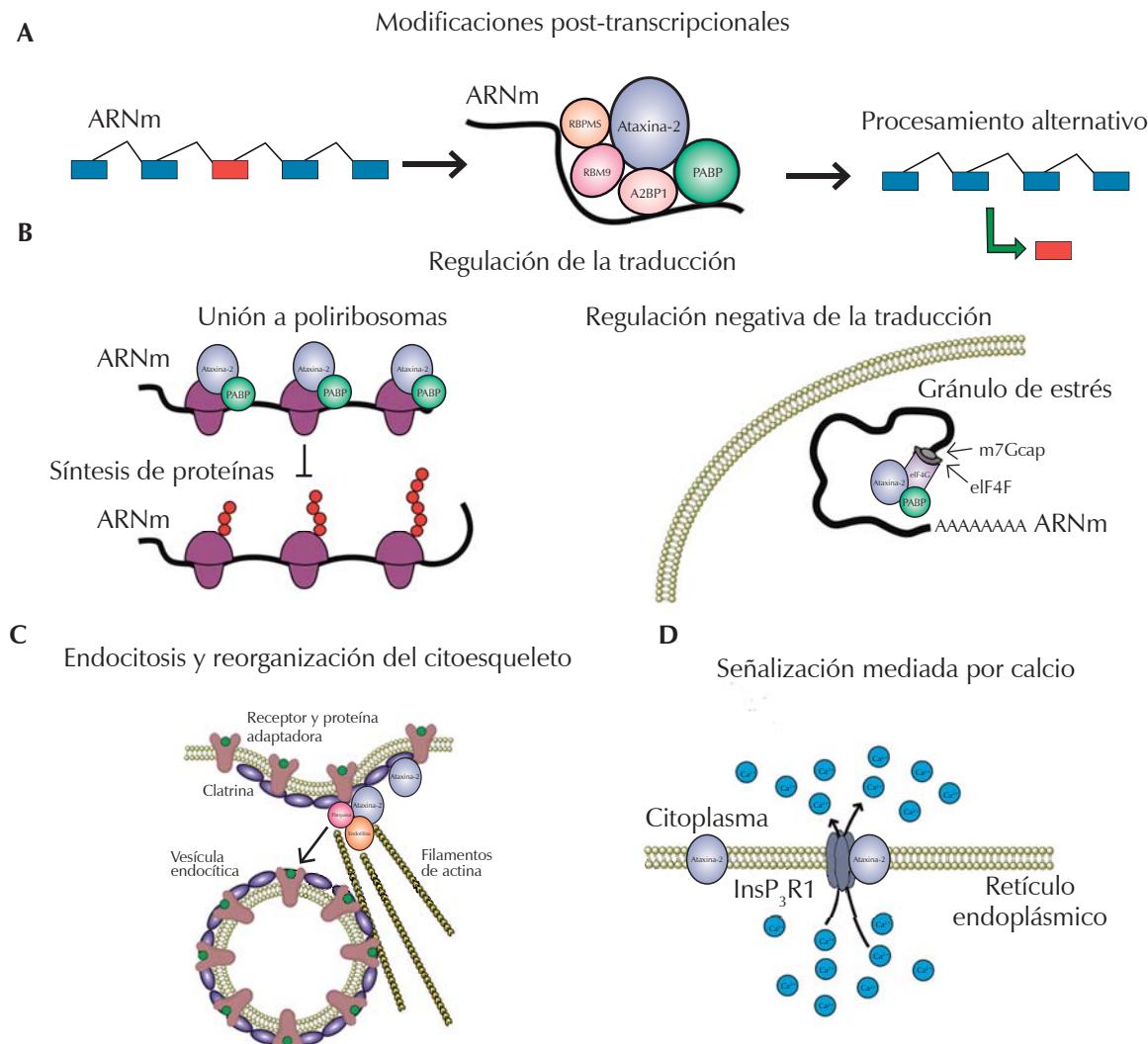


Figura 4. Función de la ataxina-2 en diferentes procesos celulares. Ver el texto para más detalles.

la expansión de repetidos CAG precisamente en el dominio rico en glutaminas, el cual incrementa su masa molecular de acuerdo con el aumento en la longitud de los repetidos CAG. A pesar de ser una proteína básica (punto isoeléctrico de 9.6), la ataxina-2 posee una región ácida formada por 46 aminoácidos que corresponden a los exones 2 al 7 del gen, la cual forma los dominios Lsm (dominio similar al dominio sm) y LsmAD (dominio asociado con Lsm) (*Figura 3*).²⁵ Adicionalmente, la ataxina-2 presenta dos dominios localizados cerca de la región carboxilo-terminal, denominados PAM2 y A2D (*Figura 3*).²⁶

La identificación de la función normal de la ataxina-2 es un paso esencial para entender las bases moleculares de la SCA2.² En esta sección se describen los datos experimentales reportados sobre la ataxina-2 que han permitido definir las funciones que lleva a cabo esta proteína (*Figura 4*).

A) Participación de la ataxina-2 en la regulación postranscripcional. Una manera de inferir la función de la ataxina-2 ha sido la comparación de sus dominios proteicos con los de otras proteínas que se han caracterizado previamente. El dominio Lsm de la ataxina-2 es compartido con proteínas que intervienen en las modificaciones postranscripcionales del RNA, por lo que la ataxina-2 podría estar involucrada en el procesamiento alternativo de los RNAs mensajeros.^{17,27} Alternativamente, la función de una proteína se puede discernir mediante la identificación de proteínas que se le asocian. A este respecto, mediante estudios de inmunofluorescencia e inmunoprecipitación se determinó la interacción del dominio PAM2 de la ataxina-2 con el dominio PAB6 de la proteína PABP (proteína citoplasmática de unión a regiones poliadeniladas). Esta proteína participa en la estabilidad de RNAs mensajeros y en la regulación de la traducción; la activación de PABP ocurre mediante la interacción de su dominio PAB6 con las proteínas PAIP1, PAIP2 y RF3.^{28,29} De manera interesante, la proteína Pbp1 (homóloga de la ataxina-2 en levadura) se une a la proteína Pab1 (homóloga de PABP en levadura), para regular la poliadenilación de los RNAs mensajeros.²⁸ Por lo que respecta a la región carboxilo-terminal de la ataxina-2, se ha reportado su interacción con la proteína A2BP1 (proteína de unión a ataxina-2), la cual contiene una región denominada RNP que es distintiva de las proteínas de unión al RNA.³⁰ Recientemente se ha demostrado que la proteína A2BP1 regula el procesamiento alternativo del gen del receptor NMDAR1;³¹ este receptor modula la transmisión sináptica excitadora en el hipocampo, participando en la potenciación a largo plazo y el aprendizaje.³² El gen *NMDAR1* produce ocho isoformas por procesamiento alternativo de su RNAm,

y la inclusión del exón 5 cambia la distribución celular del receptor y de esta manera sus características farmacológicas. Por lo tanto, es de interés determinar si la presencia de esta isoforma podría estar relacionada con la alteración de la memoria presente en pacientes con SCA2. Por otra parte, por medio de ensayos de interacción proteína-proteína utilizando el sistema de doble-híbrido en la levadura, se ha revelado la asociación de las ataxinas 1 y 2 con las proteínas RBM9 y RBPMS (de las siglas en inglés *RNA binding motif protein 9* y *RNA binding protein with multiple splicing*, respectivamente), las cuales intervienen en el procesamiento alternativo de transcritos. Tomando en cuenta las evidencias anteriores, se piensa que la ataxina-2 podría modular el procesamiento alternativo de transcritos mediante su unión con RBM9 y RBPMS, así como con las proteínas de unión a RNA, PABP y A2BP1 (*Figura 4A*). Si ambas ataxinas participan en la maduración alternativa de transcritos, esto explicaría la semejanza entre las sintomatologías de la SCA1 y la SCA2.^{2,33}

B) Participación de la ataxina-2 en la regulación de la traducción. Se ha demostrado, tanto en un modelo de drosophila como en células humanas, que los dominios Lsm/LsmAD y PAM2 de la ataxina-2 interaccionan de manera independiente con polirribosomas.²⁶ De acuerdo con la secuencia y conformación de la cadena beta plegada del dominio LsmAD de la ataxina-2, se sugiere que esta región contiene una señal de transporte hacia el aparato de Golgi mediada por clatrina, y una señal de exporte del retículo endoplásmico.²⁵ En concordancia, se ha demostrado que tanto la ataxina-2 endógena, como una recombinante que porta 32 residuos de glutamina se localizan en la membrana del retículo endoplásmico rugoso que se une a los polirribosomas en células neuronales.¹⁷ En su conjunto, las evidencias experimentales descritas anteriormente sugieren que la ataxina-2 se une a los polirribosomas para regular la traducción de proteínas (*Figura 4B*).

Por otra parte, se ha observado que la ataxina-2 es reclutada en los gránulos de estrés junto con diversos RNAs mensajeros y proteínas involucradas en la maquinaria postranscripcional y traduccional. Estas estructuras se forman cuando las células enfrentan de manera súbita condiciones adversas y participan en la inhibición de la traducción de ciertas proteínas obstruyendo la función del factor de inicio de la traducción eIF4F.^{28,34,35} Por lo tanto, es probable que la ataxina-2 esté involucrada en este mecanismo de regulación negativa (*Figura 4B*). Estudios llevados a cabo en el modelo de *C. elegans* han demostrado que la ataxina-2 y sus homólogos, QKI y A2BP1, se asocian con los gránulos de estrés para regular la traducción de transcritos específicos.^{35,36} Como

soporte de estos resultados se demostró recientemente que la proteína Pbp1, homóloga de la ataxina-2 en la levadura, participa tanto en la formación de gránulos de estrés como en la inhibición de la traducción.³⁷ De hecho, la ausencia de Pbp1 provoca una disminución del número de gránulos de estrés, afectando en última instancia la función normal de la célula.

C) Participación de la ataxina-2 en la endocitosis y la reorganización del citoesqueleto. La asociación de la ataxina-2 con el retículo endoplásmico y su participación en la formación de los gránulos de estrés sugieren su interacción con la membrana plasmática. En apoyo a esta idea, se ha reportado que la ataxina-2 interactúa con las endofilinas A1 y A3, proteínas implicadas en la formación de la curvatura de la membrana plasmática que se origina en los sitios de endocitosis. Este proceso ocurre a través de la activación de un complejo proteico acoplado a los filamentos de actina que es regulado por ubiquitinación. Así mismo, se ha reportado que la ataxina-2 se asocia con la parkina, proteína con función de ubiquitin E3 ligasa.^{38,39} En su conjunto, esta serie de datos sugiere que la ataxina-2 es parte de la maquinaria de endocitosis y participa además en la reorganización del citoesqueleto de actina mediada por ubiquitinización (*Figura 4C*).⁴⁰⁻⁴²

D) Función potencial de la ataxina-2 en la señalización mediada por calcio. La presencia de la ataxina-2 en el retículo endoplásmico sugiere su participación en las cascadas de señalización celular mediadas por calcio. En apoyo a esta hipótesis, se observó en el ratón transgénico para la SCA2, denominado Q58,^{43,44} que la ataxina-2 mutada, pero no la ataxina-2 silvestre, interacciona con la región carboxilo-terminal del receptor 1, 4, 5-trifosfato (InsP₃R1) del canal de calcio, lo que afecta la vía de señalización del calcio intracelular, causando finalmente un aumento de glutamato y apoptosis de las neuronas (*Figura 4D*).⁴⁵ De manera interesante, la inhibición del receptor de rianodina (RyanR1) que impide la liberación de calcio reduce los niveles de glutamato, lo que sugiere que esta estrategia podría funcionar como terapia para los pacientes con SCA2.⁴⁵

Otras enfermedades poliglutamáticas se han relacionado con alteraciones de diversos procesos celulares, como la apoptosis, la función mitocondrial, el transporte axonal, la integridad del complejo de Golgi, el proteosoma, la autofagia y la excitotoxicidad. Por lo tanto, un mayor conocimiento de la función de la ataxina-2 y de las funciones aberrantes que adopta la ataxina-2 mutante ayudará a entender los mecanismos patológicos de la SCA2 y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra esta patología.

Perspectivas terapéuticas para la SCA2

Las terapias farmacológicas para la SCA2 se han aplicado a muestras pequeñas de pacientes que presentan gran variabilidad en la sintomatología y en el número de repeticiones del triplete CAG, lo que ha dificultado la interpretación de los resultados. Otro problema es la ausencia de variables cuantitativas que evalúen la efectividad de las terapias aplicadas. A pesar de lo anterior, se conoce que el tratamiento dopamínergico y anticolinérgico logra reducir el temblor, la distonía y la bradicinesia de los pacientes con SCA2,¹ mientras que las contracciones musculares dolorosas se pueden aliviar con magnesio, quinina, mexiletina o altas dosis de vitamina B.^{46,47} Así mismo, el temblor postural puede ser tratado mediante estimulación cerebral profunda a nivel talámico y subtalámico.^{46,47} Un estudio reciente con riluzole demostró la eficacia y seguridad de este fármaco en el tratamiento de la SCA2.⁴⁸ Sin embargo, estos tratamientos están contemplados para tratar o disminuir algún síntoma específico de la SCA2.

Por otra parte, los estudios moleculares de la SCA2 han permitido proponer a la terapia génica como una estrategia viable para la cura de esta patología. Entre las estrategias de terapia génica que se han propuesto para la SCA2 se incluyen las siguientes: a) la inhibición de la expresión del gen mutado; b) la potenciación de los mecanismos de degradación de la proteína mutada; c) la reducción de la toxicidad de la proteína mutada y d) la inhibición de los mecanismos patogénicos inducidos por la proteína mutada.²

La eliminación del transcripto mutante del gen ATXN2 se ha abordado experimentalmente mediante el uso de RNAs interferentes pequeños (siRNAs) o ribozimas;^{2,49} sin embargo, este tratamiento elimina también de manera irremediable el transcripto proveniente del alelo normal, lo que afecta la síntesis de la proteína ataxina-2, y por ende el funcionamiento de las células neuronales. Una estrategia novedosa es la eliminación del RNAm mutante de manera específica mediante el uso de siRNAs u oligonucleótidos antisentido dirigidos contra secuencias polimórficas ligadas a la mutación.²

Una estrategia alternativa para eliminar específicamente la ataxina-2 mutante sin alterar la síntesis de la proteína silvestre es la estimulación del sistema ubiquitin-proteosoma (SUP) y la autofagia.⁵⁰ A este respecto, se han utilizado los agentes benzamil y el Y-27632 para incrementar el SUP en modelos murinos para la enfermedad de Huntington y la SCA3;⁵¹ este último compuesto estimuló además la autofagia.⁵²

Debido a que uno de los eventos primarios para el desarrollo de la SCA2 es la formación de agregados de la proteína mutante, es probable que inhibiendo su formación se detenga la progresión de la enfermedad. El bloqueo de la agregación de la ataxina-2 mutada se puede lograr mediante el empleo de moléculas desestabilizadoras de la estructura de hoja β -plegada que conforma el agregado. En apoyo a esta idea, compuestos como el rojo congo y la cistamina logran disminuir los agregados celulares en modelos murinos para de HD; no obstante, este tratamiento no logró revertir la patología.^{53,54} Una estrategia alternativa consiste en inhibir competitivamente los agregados celulares mediante el uso de compuestos que se unen específicamente a la hoja β de la proteína mutada, lo que puede impedir la incorporación de nuevos monómeros. Se ha propuesto, además, que el empleo de inhibidores de la transglutaminasa podría reducir los niveles de agregación de la proteína mutada, ya que esta enzima participa en la unión covalente entre dominios poliglutamínicos.⁵⁵

Otra estrategia prometedora para combatir la SCA2 es la modulación de los procesos celulares implicados en SCA2. Por ejemplo, la modulación del metabolismo energético mediante el uso de antioxidantes como el ácido α -lipoico, y la coenzima Q10, la regulación de la excitotoxicidad por medio del uso de antagonistas del receptor NMDA, o la apoptosis mediante inhibidores de caspasas.⁵⁶

Aunque la terapia génica contra la SCA2 presenta avances prometedores se requiere comprender en detalle la fisiopatología de la enfermedad. La caracterización de las vías metabólicas, cascadas de señalización y eventos moleculares adicionales involucrados en esta patología permitirá la identificación de blancos terapéuticos efectivos.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación del D.F. (SECITI); proyecto No. PICSA12-162 aprobado a JJM, así como por la beca para estancia de investigador extranjero 203861 por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) para LVP y BC.

Bibliografía

1. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, García-Rodríguez JC, Almaguer-Mederos LE, Cruz-Mariño T, Laffita-Mesa JM. A Comprehensive review of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Cerebellum*. 2011; 10 (2): 184-198.
2. Magaña JJ, Velázquez-Pérez L, Cisneros B. Spinocerebellar ataxia type 2: clinical presentation, molecular mechanisms, and therapeutic perspectives. *Mol Neurobiol*. 2013; 47: 90-104.
3. Auburger GW. Spinocerebellar ataxia type 2. *Handb Clin Neurol*. 2012; 103: 423-436.
4. Saleem Q, Choudhry S, Mukerji M, Bashyam L, Padma MV, Chakravarthy A et al. Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation. *Hum Genet*. 2000; 106: 179-187.
5. Velázquez-Pérez L, García R, Santos FN, Paneque HM, Medina HE, Hechavarría PR. Epidemiology of Cuban hereditary ataxias. *Rev Neurol*. 2001; 32: 606-611.
6. Alonso E, Martínez-Ruano L, DeBiase I, Mader C, Ochoa A, Yescas P et al. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord*. 2007; 22: 1050-1053.
7. Magaña JJ, Tapia-Guerrero YS, Velázquez-Pérez L, Cerecedo-Zapata CM, Maldonado-Rodríguez M, Janno-Ito J et al. Analysis of CAG repeats in five SCA loci in Mexican population: epidemiological evidence of a SCA7 founder effect. *Clin Genet*. 2014; 85: 159-165.
8. Magaña JJ, Vergara MD, Sierra-Martínez M, García-Jiménez E, Rodríguez-Antonio F, Gómez M del R et al. Molecular analysis of the CAG repeat among patients with type-2 spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Gac Med Mex*. 2008; 144: 413-418.
9. Sahba S, Nechiporuk A, Figueroa KP, Nechiporuk T, Pulst SM. Genomic structure of the human gene for spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) on chromosome 12q24.1. *Genomics*. 1998; 47: 359-364.
10. Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H et al. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet*. 1996; 14: 277-284.
11. Mao R, Aylsworth AS, Potter N, Wilson WG, Breningstall G, Wick MJ et al. Childhood-onset ataxia: testing for large CAG-repeats in SCA2 and SCA7. *Am J Med Genet*. 2002; 110: 338-345.
12. Giunti P, Sabbadini G, Sweeney MG, Davis MB, Veneziano L, Mantuano E et al. The role of SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families: frequency, clinical and genetics correlates. *Brain*. 1998; 121: 459-467.
13. Orr HT, Zoghbi HY. Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci*. 2007; 30: 575-621.
14. Ellegren H. Heterogeneous mutation processes in human microsatellite DNA sequences. *Nat Genet*. 2000; 24: 400-402.
15. Bauer PO, Nukina N. The pathogenic mechanisms of polyglutamine diseases and current therapeutic strategies. *J Neurochem*. 2009; 110: 1737-1765.
16. Magaña JJ, Cisneros B. Perspectives on gene therapy in myotonic dystrophy type 1. *J Neurosci Res*. 2011; 89: 275-285.

17. Van de Loo S, Eich F, Nonis D, Auburger G, Nowock J. Ataxin-2 associates with rough endoplasmic reticulum. *Exp Neurol.* 2009; 215: 110-118.
18. Turnbull VJ, Storey E, Tarlac V, Walsh R, Stefani D, Clark R et al. Different ataxin-2 antibodies display different immunoreactive profiles. *Brain Res.* 2004; 1027 (1-2): 103-116.
19. Huynh DP, Del Bigio MR, Ho DH, Pulst SM. Expression of ataxin-2 in brains from normal individuals and patients with Alzheimer's disease and spinocerebellar atrophy 2. *Ann Neurol.* 1999; 45 (2): 232-241.
20. Rubinsztein DC, Wyttenbach A, Rankin J. Intracellular inclusions, pathological markers in diseases caused by expanded polyglutamine tracts? *J Med Genet.* 1999; 36 (4): 265-270.
21. Taroni F, DiDonato S. Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nat Rev Neurosci.* 2004; 5 (8): 641-655.
22. Koyano S, Iwabuchi K, Yagishita S, Kuroiwa Y, Uchihara T. Paradoxical absence of nuclear inclusion in cerebellar Purkinje cells of hereditary ataxias linked to CAG expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73 (4): 450-452.
23. Kretzschmar D, Tschäpe J, Bettencourt Da Cruz A, Asan E, Poeck B, Strauss R et al. Glial and neuronal expression of polyglutamine proteins induce behavioral changes and aggregate formation in drosophila. *Glia.* 2005; 49 (1): 59-72.
24. Boy J, Schmidt T, Schumann U, Grasshoff U, Unser S, Holzmann C. A transgenic mouse model of spinocerebellar ataxia type 3 resembling late disease onset and gender-specific instability of CAG repeats. *Neurobiol Dis.* 2010; 37 (2): 284-293.
25. Albrecht M, Golatta M, Wullner U, Lengauer T. Structural and functional analysis of ataxin-2 and ataxin-3. *Eur J Biochem.* 2004; 271: 3155-3170.
26. Satterfield TF, Pallanck LJ. Ataxin-2 and its drosophila homolog, ATX2, physically assemble with polyribosomes. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 2523-2532.
27. Tharun S. Roles of eukaryotic Lsm proteins in the regulation of mRNA function. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2009; 272: 149-189.
28. Ralser M, Albrecht M, Nonhoff U, Lengauer T, Lehrach H, Krobitsch S. An integrative approach to gain insights into the cellular function of human ataxin-2. *J Mol Biol.* 2005; 346: 203-214.
29. Bravo J, Aguilar-Henonin L, Olmedo G, Guzmán P. Four distinct classes of proteins as interaction partners of the PABC domain of *Arabidopsis thaliana* Poly(A)-binding proteins. *Mol Genet Genomics.* 2005; 272: 651-665.
30. Shibata H, Huynh DP, Pulst SM. A novel protein with RNA-binding motifs interacts with ataxin-2. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 1303-1313.
31. Lee JA, Tang ZZ, Black DL. An inducible change in Fox-1/A2BP1 splicing modulates the alternative splicing of downstream neuronal target exons. *Genes Dev.* 2009; 23: 2284-2293.
32. Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell.* 1996; 87: 1327-1338.
33. Lim J, Hao T, Shaw C, Patel AJ, Szabo G, Rual JF et al. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell.* 2006; 125: 801-814.
34. Kozlov G, Safaei N, Rosenauer A, Gehring K. Structural basis of binding of P-body-associated proteins GW182 and ataxin-2 by the M1le domain of poly(A)-binding protein. *J Biol Chem.* 2010; 285: 13599-13606.
35. Ciosl R, DePalma M, Priess JR. ATX-2, the *C. elegans* ortholog of ataxin 2, functions in translational regulation in the germline. *Development.* 2004; 131: 4831-4841.
36. Vernet C, Artzt K. STAR, a gene family involved in signal transduction and activation of RNA. *Trends Genet.* 1997; 13: 479-484.
37. Swisher KD, Parker R. Localization to, and effects of Pbp1, Pbp4, Lsm12, Dhh1, and Pab1 on stress granules in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One.* 2010; 5: e10006.
38. Huynh DP, Scoles DR, Nguyen D, Pulst SM. The autosomal recessive juvenile Parkinson disease gene product, parkin, interacts with and ubiquitinates synaptotagmin XI. *Hum Mol Genet.* 2003; 12: 2587-2597.
39. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell.* 2001; 105: 891-902.
40. Ralser M, Nonhoff U, Albrecht M, Lengauer T, Wanker EE, Lehrach H et al. Ataxin-2 and huntingtin interact with endophilin-A complexes to function in plastin-associated pathways. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 2893-2909.
41. Soubeyran P, Kowanetz K, Szymkiewicz I, Langdon WY, Dikic I. Cbl-CIN85-endophilin complex mediates ligand induced downregulation of EGF receptors. *Nature.* 2002; 416: 183-187.
42. Satterfield TF, Jackson SM, Pallanck LJ. A drosophila homolog of the polyglutamine disease gene SCA2 is a dosage-sensitive regulator of actin filament formation. *Genetics.* 2002; 162: 1687-1702.
43. Huynh DP, Figueroa K, Hoang N, Pulst SM. Nuclear localization or inclusion body formation of ataxin-2 are not necessary for SCA2 pathogenesis in mouse or human. *Nat Genet.* 2000; 26: 44-50.
44. Aguiar J, Fernández J, Aguilar A, Mendoza Y, Vazquez M, Suárez J et al. Ubiquitous expression of human SCA2 gene under the regulation of the SCA2 self promoter cause specific Purkinje cell degeneration in transgenic mice. *Neurosci Lett.* 2006; 392: 202-206.
45. Liu J, Tang TS, Tu H, Nelson O, Herndon E, Huynh DP et al. Deranged calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar atrophy type 2. *J Neurosci.* 2009; 29: 9148-9162.
46. Pirker W, Back C, Gerschlager W, Laccone F, Alesch F. Chronic thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar atrophy type 2. *Mov Disord.* 2003; 18: 222-225.
47. Freund HJ, Barnikol UB, Nolte D, Treuer H, Auburger G, Tass PA et al. Subthalamic-thalamic DBS in a case with spinocerebellar atrophy type 2 and severe tremor-A unusual clinical benefit. *Mov Disord.* 2007; 22: 732-735.

48. Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M et al. Riluzole in cerebellar ataxia: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial (CME) (LOE Classification). *Neurology*. 2010; 74: 839-845.
49. Bonini NM, La Spada AR. Silencing polyglutamine degeneration with RNAi. *Neuron*. 2005; 48: 715-718.
50. Matilla-Dueñas A, Sánchez I, Corral-Juan M, Dávalos A, Alvarez R, Latorre P. Cellular and molecular pathways triggering neurodegeneration in the spinocerebellar ataxias. *Cerebellum*. 2010; 9: 148-166.
51. Wong HK, Bauer PO, Kurosawa M et al. Blocking acid-sensing ion channel 1 alleviates Huntington's disease pathology via an ubiquitin-proteosome system-dependent mechanism. *Hum Mol Genet*. 2008; 17: 3223-3235.
52. Pollitt SK, Pallos J, Shao J, Desai UA, Ma AA, Thompson LM et al. A rapid cellular FRET assay of polyglutamine aggregation identifies a novel inhibitor. *Neuron*. 2003; 40: 685-694.
53. Wood NI, Pallier PN, Wanderer J, Morton AJ. Systemic administration of Congo red does not improve motor or cognitive function in R6/2 mice. *Neurobiol Dis*. 2007; 25: 342-353.
54. Karpuj MV, Becher MW, Springer JE, Chabas D, Youssef S, Pedotti R et al. Prolonged survival and decreased abnormal movements in transgenic model of Huntington disease, with administration of the trans-glutaminase inhibitor cystamine. *Nat Med*. 2002; 8: 143-149.
55. Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante KL, Jenkins BG, Hersch SM et al. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci*. 2002; 22: 1592-1599.
56. Chen M, Ona VO, Li M, Ferrante RJ, Fink KB, Zhu S et al. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat Med*. 2000; 6: 797-801.