

Ataxina-2, nuevo blanco en enfermedades genéticas complejas

Sergio Alberto Ramírez-García,¹ José Sánchez-Corona,² Diego Ortega-Pacheco,³
Eric Ramírez-Bohórquez³ y Diana García-Cruz⁴

¹Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública, Oaxaca; ²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigaciones Biomédicas de Occidente, División de Medicina Molecular, Jalisco; ³Universidad de la Sierra Sur, Programa de Maestría en Salud Pública, Oaxaca; ⁴Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Instituto de Genética Humana "Dr Enrique Corona Rivera", Jalisco México

Resumen

El gen de la ataxina-2 es un blanco en la patogénesis de enfermedades complejas, entre ellas los factores de riesgo cardiovascular y enfermedades neurodegenerativas. El gen ATXN2 tiene un VNTR en el exón 1, cuya expansión por encima de las 30 repeticiones provoca al desarrollo de ataxia espinocerebelosa tipo 2; las repeticiones en rango menor se asocian con diabetes tipo 2 o esclerosis lateral amiotrófica. También este locus está ligado con fenotipos metabólicos e inflamatorios. En conclusión, el gen puede ser utilizado como marcador clínico de fenotipos metabólicos y neurológicos, lo cual está relacionado con su efecto pleiotrópico.

PALABRAS CLAVE: Ataxina-2. Glaucoma. Inflamación. Microcirculación. Parkinsonismo.

Abstract

The ataxin 2 gene is a target in the pathogenesis of complex diseases, including cardiovascular risk factors and neurodegenerative diseases. ATXN2 gene has VNTR in exon 1, whose expansion exceeding 30 repetitions leads to the development of spinocerebellar ataxia type 2; lower-range repetitions are associated with type 2 diabetes or amyotrophic lateral sclerosis. This locus is also linked with metabolic and inflammatory phenotypes. In conclusion, this gene can be used as a clinical marker of metabolic and neurological phenotypes, which is related to its pleiotropic effect.

KEY WORDS: Ataxin 2. Glaucoma. Inflammation. Microcirculation. Parkinsonism.

Correspondencia:

Diana García-Cruz
E-mail: dianagarcr@hotmail.com

Fecha de recepción 20 05 2017

Fecha de aceptación 09 01 2018
DOI 10.24875/GMM.18003473

Gac Med Mex 2019;155:58-62

Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Las enfermedades complejas como la diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, obesidad, hipertensión, cardiopatía coronaria, problemas microangiopáticos, demencias, entre otras, se desarrollan por el efecto aditivo entre factores ambientales, como el estado nutricional, y factores genéticos. El elemento común es la afección simultánea de varios órganos o resistencia orgánica múltiple. En este sentido, el mapeo de genes asociados requiere considerar genes pleiotrópicos, que tienen efectos simultáneamente en diversos órganos y sistemas; uno de ellos es el gen que codifica para la ataxina-2 (*ATXN2*).¹⁻²

La ataxina-2 es una proteína de unión al ARN, interactúa con PABPC1 y se localiza en los ribosomas y retículo endoplásmico rugoso. En situaciones de estrés celular, ambas proteínas son reubicadas en gránulos, donde se protegen los ARNm de la traducción y degradación. También modifica la abundancia de factores de traducción basal, la traducción global y es modulador de la biogénesis ribosomal a través de la regulación de factores de transcripción como Nop10, Rps10, rps18, RPL14, Rpl18 y Gnb2l1; así como también la iniciación de la traducción a través de los factores de Eif2s2, EIF3S6, eIF4B, Pabpc1, Srp14, βR1, SEC61B y la translocasa RER.³

El gen para la ataxina-2 es regulado por el gen *A2BP1*, que codifica para una proteína de unión a esta, cuya deficiencia en células hipotalámicas embrionarias de ratón ocasiona disminución de los genes *atxn2*, *Insr* y *Mc4r*, lo que se asocia con desarrollo de obesidad.⁴ Este estudio sugiere que *ATXN2* está involucrado en el balance energético, a nivel hipotalámico, lo que se apoya con otros dos modelos murinos: uno que presenta deficiencia y pérdida de la función de la ataxina-2, la cual se traduce en marcada hiperfagia;⁵⁻⁷ el segundo, un modelo *knock-out*. El fenotipo clínico de estos ratones es obesidad severa, hígado graso, anormalidades del metabolismo del colesterol y disminución de la expresión del receptor de insulina en hígado y cerebro.⁸ El mecanismo por el cual se producen estas alteraciones todavía sigue en estudio.

En modelos animales se ha reportado que la sobreexpresión de *atxn2* deriva en neurotoxicidad, en conjunto con las proteínas *atxn1*, *atxn3*, *tdp-43*, y *mapt* (también responsables de la neurodegeneración en las ataxias espinocerebelosas [SCA], esclerosis lateral amiotrófica [ELA], demencias frontotemporales y parálisis supranuclear progresiva en humanos). La atrofia neuronal se da por ganancia de la función de *ATXN2*, relacionada con aumento del tracto de poli-glutaminas codificadas en el exón 1, lo que se explica

porque la ataxina-2 interactúa con el dominio SH3 del complejo modulador de endocitosis RTK.⁹ Por su parte, la deficiencia de *ATXN2* mitiga la neurotoxicidad y deriva en la apoptosis de líneas celulares de neuroblastoma, asociada con disminución de los niveles de Grb2 y SRC (Figura 1), lo que se ha demostrado en ratones mutantes y en cultivos de fibroblastos humanos de piel.

Las observaciones anteriores sugieren que *ATXN2* es un modulador de la atrofia neuronal por la vía de la señalización STK; a través de AKT regula la ataxia-1, relacionada con la neurodegeneración en la ataxia espinocerebelosa tipo 1 (Figura 1).⁹

Los estudios de genética molecular en humanos muestran la relación directa del gen *ATXN2* con el desarrollo de trastornos neurodegenerativos como ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2), ELA o síndrome pospolio, por expansión de la repetición CAG inestable en el exón 1 del gen, que codifica una poli-glutamina, aunque también las interrupciones CAA en la expansión de los tripletes CAG contribuyen el fenotipo clínico de estos desórdenes. El ligamiento del *locus* de *ATXN2*, donde tiene su ubicación el VNTR, predispone al desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celiaca, lo cual también se ha relacionado con desregulación de SH2B3.¹⁰ En población inglesa se ha observado que la expansión CAG en el rango de la premutación (alelos mayores a 22 repetidos) y el estado homocigoto C para el SNP rs695872 que flanquea al VNTR están asociados con el desarrollo de obesidad severa (análoga a las mutaciones en los genes para la leptina, receptor de leptina y el receptor tipo 4 de melanocortina).⁵ Recientemente en un estudio de casos y controles se mostró la asociación con diabetes mellitus tipo 2 pura, con las repeticiones CAG en el rango de la premutación.¹¹

Estudios de búsqueda exhaustiva del genoma humano han revelado la asociación del gen *ATXN2* con los parámetros metabólicos e inflamatorios del síndrome metabólico,¹²⁻¹³ así como con parámetros hematológicos (niveles de hemoglobina, conteo y volumen de eritrocitos, leucocitos y plaquetas) en el desarrollo de enfermedad arterial coronaria e infarto al miocardio.¹⁴ En población caucásica, el *locus* está asociado con el calibre vascular venular retíneo, cardiopatía coronaria e hipertensión.¹⁵ Un estudio epidemiológico en población europea mostró correlación con rasgos de los eritrocitos, concentración media de hemoglobina, concentración de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, concentración de hemoglobina corpuscular y conteo de eritrocitos.¹⁶

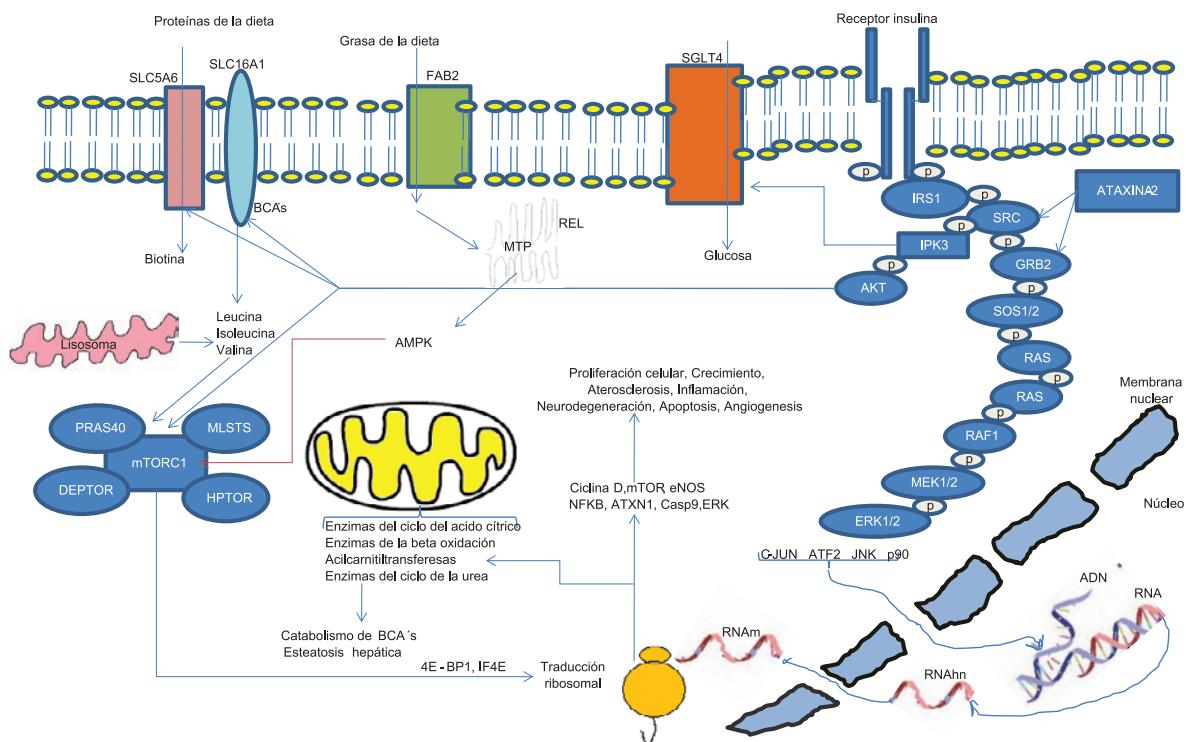


Figura 1. Genómica, proteómica y metabolómica de la ataxina-2

Las investigaciones anteriores sugieren que la ataxina-2 citoplasmática tiene un papel clave en la homeostasis metabólica en diferentes tejidos, ya que es un modulador nutricional y metabólico sensible a estrés celular. En fibroblastos embrionarios lleva al incremento de la fosforilación del factor de traducción 4E-BP1, así como de la proteína ribosomal S6, vía PI3K-mTOR.⁷ Por otra parte, altera el procesamiento del ARN e internalización de receptores tróficos.¹⁰

Estas observaciones se apoyan en los resultados de un modelo *knock-out* para ataxina-2, en el cual el hígado de los ratones presenta disminución significativa de proteínas relacionadas con la oxidación de las grasas, degradación de los aminoácidos ramificados, cetogénesis y ciclo del ácido cítrico, tales como ACADS, ALDH6A1, ALDH7A1, IVD, MCCC2, PCCA y OTC.¹⁷ Por todo ello, el gen *ATXN2* en humanos, como su homólogo en ratones, participa en anormalidades relacionadas con la resistencia a la insulina, obesidad, alteraciones del metabolismo de lípidos, hipertensión, desórdenes de la homeostasis de la glucosa y polifagia severa, entre otros rasgos metabólicos inflamatorios y vasculares.¹⁸

El espectro clínico nosológico de la deficiencia del gen *ATXN2* también se relaciona con problemas conductuales y obesidad, como se ha demostrado en

humanos y ratones. Los ratones *knock-out* desarrollan reducción de la fertilidad, hiperactividad, disminución del miedo innato, deterioro de la potenciación a largo plazo de la amígdala; la plasticidad de la amígdala alterada se asocia con reducción del miedo acondicionado con claves y contextual. Este modelo animal puede ser útil para el estudio de los trastornos de ansiedad y debería fomentar la investigación de la ansiedad en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2).¹⁹ En humanos, los estudios de ligamiento revelan que el *locus* 12q24.12 del gen de la ataxina está asociado con la ganancia de peso por el consumo de antipsicóticos.⁵

Ciertamente el espectro fenotípico clínico de la ataxina-2 es amplio (Figura 2); su variación y expresión genética están relacionadas con el desarrollo clínico de dos fenotipos: metabólico-inflamatorio-vascular y neurológico-conductual, reflejo del efecto pleiotrópico. Por todas las implicaciones fisiológicas de la ataxina-2, su gen se postula como candidato en estudios epidemiológicos de genética, epigenéticos, silenciamiento, ARN de interferencia, terapia génica, terapia antisentido para enfermedades complejas relacionadas con la nutrición, como el síndrome metabólico, trastornos neurodegenerativos y de conducta humana, que constituyen problemas de salud pública en México.

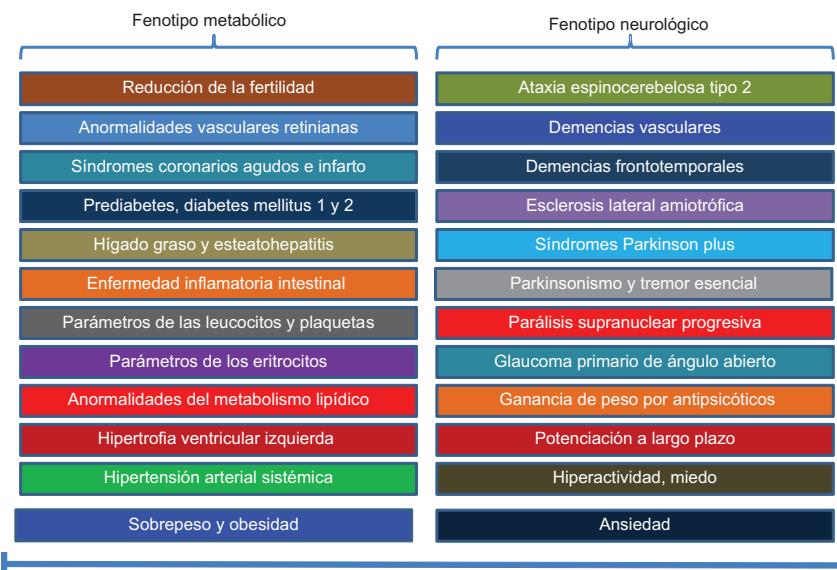


Figura 2. Expresión clínica de la ataxina-2

Los estudios experimentales *in vitro* con terapia antisentido dirigida *ATXN2*, parecen ser prometedores en SCA2 y ELA.²⁰⁻²³ Recientemente en Parkinson el blanco es la interactómica entre la ataxina-2 y EIF4G1/PARK18.²³ Uno de los genes responsables de ELA, GSTO2, se ha relacionado con la edad de inicio de la SCA2, particularmente el estado heterocigoto del rs2297235.²⁴ En un sentido similar, el locus *ATXN2* es un modulador de la edad de inicio de la ataxia espinocerebelosa tipo 3.²⁵ Estos resultados revelan que el fenotipo complejo de las enfermedades neurodegenerativas puede estar influido por la interactómica de genes y de proteínas.

En estudios con células madre se han generado varios isotipos de líneas celulares para ataxia espinocerebelosa tipo 2 IPSC H196, 221, 227 y 266, si bien continúan en investigación como opción terapéutica.²⁴⁻²⁹ Por análisis de búsqueda de larga escala genómica o de búsqueda exhaustiva del genoma con SNP se ha explorado la relación con la estructura y función cardiaca, donde el polimorfismo rs10774625 de *ATXN2* se asocia con el tamaño del ventrículo izquierdo, mientras que rs7137828 se asocia con el desarrollo de glaucoma, con una razón de momios de 1.17 para el alelo T de esta variante genética.^{22,29} Recientes avances en el estudio del gen *ATXN2* revelan que su deficiencia en el modelo *knock-out* provoca desregulación del metabolismo del calcio, lo cual tendrá que ser explorado en futuros estudios en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2.³⁰

En conclusión, el gen *ATXN2* puede ser usado como marcador genético en la práctica clínica como pronóstico o diagnóstico, sobre todo de enfermedades metabólicas, vasculares, inflamatorias y neurológicas, independientemente de la etiología.

Bibliografía

1. Nkiliza A, Chartier-Harlin MC. *ATXN2* a culprit with multiple facets. *Oncotarget*. 2017;8:34028-34029.
2. Lastres-Becker I, Rüb U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum*. 2008;7:115-124.
3. Fittschen M, Lastres-Becker I, Halbach MV, Damrath E, Gispert S, Azizov M, et al. Genetic ablation of ataxin-2 increases several global translation factors in their transcript abundance but decreases translation rate. *Neurogenetics*. 2015;16:181-192.
4. Ma L, Hanson RL, Traurig MT, Muller YL, Kaur BP, Perez JM, et al. Evaluation of A2BP1 as an obesity gene. *Diabetes*. 2010;59:2837-2845.
5. Figueroa KP, Farooqi S, Harrup K, Frank J, O'Rahilly S, Pulst SM. Genetic variance in the spinocerebellar ataxia type 2 (*ATXN2*) gene in children with severe early onset obesity. *PLoS One*. 2009;4:e8280.
6. Kiehl TR, Nechiporuk A, Figueroa KP, Keating MT, Huynh DP, Pulst SM. Generation and characterization of Sca2 (ataxin-2) knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339:17-24.
7. Lastres-Becker I, Nonis D, Eich F, Klinkenberg M, Gorospe M, Kötter P, et al. Mammalian ataxin-2 modulates translation control at the pre-initiation complex via PI3K/mTOR and is induced by starvation. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862:1558-1569.
8. Lastres-Becker I, Brodesser S, Lütjohann D, Azizov M, Buchmann J, Hintermann E, et al. Insulin receptor and lipid metabolism pathology in ataxin-2 knock-out mice. *Hum Mol Genet*. 2008;17:1465-1481.
9. Drost J, Nonis D, Eich F, Leske O, Damrath E, Brunt E, et al. Ataxin-2 modulates the levels of Grb2 and Src but not Ras signaling. *J Mol Neurosci*. 2013;51:68-81.
10. Auburger G, Gispert S, Lahut S, Omür O, Damrath E, Heck M, et al. 12q24 locus association with type 1 diabetes: SH2B3 or *ATXN2*? *World J Diabetes*. 2014;5:316-327.
11. Flores-Alvarado LJ, Dávalos-Rodríguez NO, García-Cruz D, Madrigal-Ruiz PM, Ruiz-Mejía R, Aguilar-Aldrete ME, et al. (CAG)n polymorphism of the *ATXN2* gene, a new marker of susceptibility for type 2 diabetes mellitus. *Rev Panam Salud Pública*. 2016;40:318-324.
12. Kraja AT, Chasman DI, North KE, Reiner AP, Yanek LR, Kilpeläinen TO, et al. Pleiotropic genes for metabolic syndrome and inflammation. *Mol Genet Metab*. 2014;112:317-338.

13. Zhang H, Mo XB, Xu T, Bu XQ, Lei SF, Zhang YH. Novel genes affecting blood pressure detected via gene-based association analysis. *G3 (Bethesda)*. 2015;5:1035-1042.
14. Soranzo N, Spector TD, Mangino M, Kühnel B, Rendon A, Teumer A, et al. A genome-wide meta-analysis identifies 22 loci associated with eight hematological parameters in the HaemGen consortium. *Nat Genet*. 2009;41:1182-1190.
15. Ikram MK, Slim X, Jensen RA, Cotch MF, Hewitt AW, Ikram MA, et al. Four novel loci (19q13, 6q24, 12q24, and 5q14) influence the microcirculation in vivo. *PLoS Genet*. 2010;6:e1001184.
16. Ganesh SK, Zakai NA, Van-Rooij FJ, Soranzo N, Smith AV, Nalls MA, et al. Multiple loci influence erythrocyte phenotypes in the CHARGE Consortium. *Nat Genet*. 2009;41:1191-1198.
17. Meierhofer D, Halbach M, Şen NE, Gispert S, Auburger G. Ataxin-2 (Atxn2)-knock-out mice show branched chain amino acids and fatty. *Mol Cell Proteomics*. 2016;15:1728-1739.
18. Abdel-Aleem A, Zaki MS. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in an Egyptian family presenting with polyphagia and marked CAG expansion in infancy. *J Neurol*. 2008;255:413-419.
19. Huynh DP, Maalouf M, Silva AJ, Schweizer FE, Pulst SM. Dissociated fear and spatial learning in mice with deficiency of ataxin-2. *PLoS One*. 2009;4:e6235.
20. Scoles DR, Meera P, Schneider MD, Paul S, Dansithong W, Figueroa KP, et al. Antisense oligonucleotide therapy for spinocerebellar ataxia type 2. *Nature*. 2017;544:362-366.
21. Li PP, Sun X, Xia G, Arbez N, Paul S, Zhu S, et al. ATXN2-AS, a gene antisense to ATXN2, is associated with spinocerebellar ataxia type 2 and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2016;80:600-615.
22. Wild PS, Felix JF, Schillert A, Teumer A, Chen MH, Leening MJG, et al. Large-scale genome-wide analysis identifies genetic variants associated with cardiac structure and function. *J Clin Invest*. 2017;127:1798-1812.
23. Khurana V, Peng J, Chung CY, Auluck PK, Fanning S, Tardiff DF, et al. Genome-scale networks link neurodegenerative disease genes to α -synuclein through specific molecular pathways. *Cell Syst*. 2017;4:157-170.
24. Almaguer-Mederos LE, Almaguer-Gotay D, Aguilera-Rodríguez R, González-Zaldívar Y, Cuello-Almarales D, Laffita-Mesa J, et al. Association of glutathione S-transferase omega polymorphism and spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci*. 2017;372:324-328.
25. Ding D, Li K, Wang C, Chen Z, Long Z, Peng Y, et al. ATXN2 polymorphism modulates age at onset in Machado-Joseph disease. *Brain*. 2016;139(10):e59.
26. Marthaler AG, Schmid B, Tubsuwan A, Poulsen UB, Engelbrecht AF, Mau-Holzmann UA, et al. Generation of an isogenic, gene-corrected control cell line of the spinocerebellar ataxia type 2 patient-derived iPSC line H271. *Stem Cell Res*. 2016;16:180-183.
27. Marthaler AG, Schmid B, Tubsuwan A, Poulsen UB, Hyttel P, Nielsen TT, et al. Generation of spinocerebellar ataxia type 2 patient-derived iPSC line H266. *Stem Cell Res*. 2016;16:166-169.
28. Marthaler AG, Tubsuwan A, Schmid B, Poulsen UB, Hyttel P, Nielsen JE, et al. Generation of spinocerebellar ataxia type 2 patient-derived iPSC line H271. *Stem Cell Res*. 2016;16:159-161.
29. Bailey JN, Loomis SJ, Kang JH, Allingham RR, Gharahkhani P, Khor CC, et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet*. 2016;48:189-194.
30. Halbach MV, Gispert S, Stehning T, Damrath E, Walter M, Auburger G. Atxn2 knock-out and CAG42-knock-in cerebellum shows similarly dysregulated expression in calcium homeostasis pathway. *Cerebellum*. 2017;16:68-81.