



EVALUACIÓN PRELIMINAR DE LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS EN LA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 2

Autores: Luis E., Almaguer Mederos^{1*}, Dany, Cuello Almarales ², Geanny, Sánchez Ochoa³, Raúl, Aguilera Rodríguez⁴, Dennis, Almaguer Gotay⁵

¹ Doctor en Ciencias Biológicas, Investigador y Profesor Titular, Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba,

² Lic. en Biología, MSc. Neurociencias, Investigador Auxiliar, Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba,

³ Doctora en Medicina, Especialista de 1^{er} grado en Bioquímica Clínica, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba,

⁴ Especialista de 1^{er} grado en Medicina Interna, MSc. Urgencias Médicas, Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba,

⁵ Lic. en Química, MSc. Biotecnología Industrial, Investigador Auxiliar, Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

* E-mail: lalmaguermederos@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La longitud de los telómeros es de relevancia como biomarcador de gravedad y progresión clínica en varias enfermedades neurodegenerativas. No existen estudios que evalúen la longitud de los telómeros y su repercusión clínica en la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2). **Objetivo:** Evaluar la utilidad de la longitud de los telómeros como posible biomarcador de la gravedad y progresión clínica de la SCA2. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de caso-control y correlacional que incluyó 37 pacientes con SCA2 y 39 individuos sanos. La longitud relativa de los telómeros fue determinada por medio de qPCR. Se emplearon técnicas de estadística descriptiva e inferencial para el procesamiento de los datos. **Resultados:** Se obtuvieron correlaciones significativas entre el



número de repeticiones de CAG en el gen *ATXN2* y marcadores clínicos de gravedad de la enfermedad ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre pacientes y controles en cuanto a la longitud relativa de los telómeros. No se obtuvieron correlaciones significativas entre la longitud relativa de los telómeros y marcadores de gravedad clínica. **Conclusiones:** Se obtuvieron evidencias preliminares que sugieren que la longitud de los telómeros no es de relevancia fisiopatológica o clínica en el contexto de la SCA2.

INTRODUCCIÓN

La Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad neurodegenerativa y hereditaria, con un patrón de herencia autosómico dominante. Es la segunda entre las ataxias espinocerebelosas con mayor prevalencia en el mundo. En Cuba, en la provincia Holguín, es donde alcanza la tasa de prevalencia más elevada a nivel mundial con 47,86 cada 10^5 habitantes.¹ Se caracteriza por la ocurrencia de un cuadro cerebeloso con ataxia de la marcha, dismetría, adiadococinesia y disartria cerebelosa. Además, es frecuente la ocurrencia de trastornos de los reflejos osteotendinosos, disfagia, contracturas musculares dolorosas, enlentecimiento de los movimientos oculares y manifestaciones no motoras vinculadas a alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo.^{2,3}

La SCA2 se origina por la expansión de una secuencia repetitiva de CAG localizada en el primer exón del gen *ATXN2*, y junto a la enfermedad de Huntington, la atrofia dentado-pálido-luysiana, la atrofia espino-bulbar y las ataxias espinocerebelosas tipo 1, 3, 6, 7 y 17, constituyen las enfermedades poliglutamínicas.^{4,5} El gen *ATXN2* codifica para una proteína con un amplio patrón de expresión en el organismo denominada ataxina-2.⁶ Se encuentra en el citoplasma asociada al retículo endoplasmático rugoso y co-localizada con los ribosomas,⁷ y se vincula a la regulación del procesamiento global de ARN, a procesos de traducción en los ribosomas,^{8, 9} a la respuesta al estrés celular,¹⁰ a la reorganización del citoesqueleto,⁹ a la transcripción nuclear¹¹ y a rutas de señalización intracelulares ligadas al trofismo.^{12,13}



El fenotipo clínico de la SCA2 es muy variable y guarda una relación compleja con el genotipo, demostrando gran polimorfismo en la secuencia repetitiva de CAG en el gen *ATXN2*. Los alelos no asociados al fenotipo clínico de la SCA2 varían entre 13 y 31 repeticiones de CAG,¹⁴ varios de estos alelos constituyen factores de riesgo para otras enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica, la demencia fronto-temporal, el temblor progresivo supranuclear y la enfermedad de Parkinson.¹⁵ Los alelos de gen *ATXN2* asociados al fenotipo clínico de la SCA2 tienen más de 31 repeticiones de CAG, y se ha demostrado que los alelos con 32 a 36 repeticiones de CAG tienen penetrancia incompleta, mientras que aquellos con más de 36 repeticiones tienen penetrancia completa.¹⁴

Se ha mostrado que la edad de inicio varía incluso entre individuos con igual número de repeticiones de CAG en sus alelos expandidos, lo que evidencia la variabilidad de la expresión del fenotipo clínico en enfermedades poliglutamínicas.^{14,16,17} Estas observaciones sugieren la existencia de factores genéticos adicionales al número de repeticiones de CAG en los alelos expandidos, que al interactuar con factores fisiológicos y del ambiente externo, modifican el fenotipo clínico de la enfermedad.^{17,18}

Entre los factores genéticos adicionales propuestos como modificadores del fenotipo clínico en las enfermedades poliglutamínicas se encuentran el número de repeticiones de CAG en los alelos normales, la doble dosis genética, la existencia de patrones de metilación diferenciales o de mutaciones puntuales en la región promotora de los genes involucrados que afecten sus niveles de expresión, otros polimorfismos intragénicos de un solo nucleótido y otros genes independientes al gen causante de la enfermedad, denominados genes modificadores.^{14,19-28}

En adición a los factores genéticos antes mencionados, se han obtenido evidencias que indican roles relevantes de la longitud de los telómeros en la determinación de la gravedad clínica en el contexto de enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedades poliglutamínicas.²⁹ En efecto, varios estudios sugieren un papel relevante de la biología de los telómeros en la fisiopatología de las enfermedades de Alzheimer y Huntington, demostrado por la asociación entre el acortamiento de los telómeros con un riesgo incrementado y el agravamiento de la enfermedad.^{30,31} En base a estas observaciones, se ha



sugerido que estrategias orientadas a prevenir el desgaste o a incrementar la longitud de los telómeros, podrían ser útiles para la prevención o retardo del proceso fisiopatológico, lo que convierte a los telómeros y a la telomerasa en potenciales dianas terapéuticas para el tratamiento de pacientes con estas enfermedades.^{32,33}

Aunque se ha investigado el vínculo entre el acortamiento de los telómeros y enfermedades poliglutamínicas, no se conoce cuál es su relevancia en el contexto de la SCA2. La evaluación de la longitud de los telómeros y de sus repercusiones clínicas en los pacientes con SCA2 pudiera implicar la identificación de un nuevo biomarcador molecular de gravedad y progresión clínica de la enfermedad, la identificación de nuevas dianas terapéuticas y la evaluación de alternativas terapéuticas en pacientes afectados por esta enfermedad.

OBJETIVO

Evaluar la utilidad de la longitud de los telómeros como posible biomarcador de la gravedad y progresión clínica de la SCA2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos-controles y correlacional en el que se incluyeron 37 pacientes con diagnóstico clínico y molecular de SCA2, por medio de un muestreo aleatorio. Adicionalmente, fueron incluidos en el estudio 39 controles sanos, sin antecedentes patológicos personales o familiares de enfermedades neurodegenerativas, que parearan por sexo y edad con los pacientes SCA2.

Cada individuo fue interrogado en busca de síntomas de compromiso del Sistema Nervioso Central o periférico y luego se les realizó un examen neurológico según la metodología establecida por la Clínica Mayo.³⁴ El diagnóstico clínico de SCA2 se basó en la presencia de ataxia cerebelosa, disartria, dismetría, disdiadococinesia, disfagia y enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos. Para cuantificar la gravedad de las alteraciones neurológicas se aplicó la Escala para la Evaluación y Gradación Ataxia (SARA, por sus siglas en inglés).³⁵

Se utilizó un protocolo de PCR de punto final estandarizado para amplificar el fragmento de ADN contentivo de la secuencia repetitiva de CAG en el gen



ATXN2.³⁶ Se determinó la longitud relativa de los telómeros por medio del método de Cawthon (2002).³⁷ Brevemente, se trata de una técnica basada en PCR cuantitativa (qPCR, por sus siglas en inglés) en la que se compara la cantidad del producto de amplificación de los telómeros (T) con la de un gen único (β -globina) procediendo en pocillos separados. A continuación se calculó la relación T/S para obtener un valor que se correlaciona con la longitud media del telómero. Las qPCR fueron realizadas por triplicado en placas de 96 pocillos en un sistema LightCycler® 480 (Roche, Suecia).

Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva e inferencial para el procesamiento de los datos primarios. Todas las pruebas de estadística inferencial fueron de dos colas y se definió el nivel de significación estadística como $p < 0,05$. Se empleó el software SPSS (versión 20,0) para todos los análisis estadísticos.³⁸

El protocolo de investigación fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética para Investigaciones en Salud (CEIS) de la institución. La investigación fue llevada a cabo en correspondencia con las regulaciones establecidas en la declaración de Helsinki del 2016.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la totalidad de la muestra de pacientes y controles, la longitud relativa de los telómeros varió entre 0,61 y 0,87 unidades, con una media (D.E) de 0,723 (0,032). Varios autores han demostrado que el acortamiento de los telómeros es inversamente proporcional con el incremento de la edad.³⁹ Sin embargo, en el presente estudio se obtuvo una correlación inversa, aunque no significativa, entre la longitud relativa de los telómeros y la edad de los individuos estudiados ($r = -0,017$; $p = 0,882$). La ausencia de significación estadística pudiera estar dada por el limitado número de individuos incluidos en el estudio. Asociado a lo anterior, resulta de importancia señalar que tan solo el 5,3% de la muestra estudiada corresponde a individuos de 60 años o más, por lo que resulta improbable que pudiera evidenciarse la asociación previamente reportada entre el incremento de la edad y el acortamiento de los telómeros.



Por otra parte, numerosos estudios han demostrado que individuos de sexo femenino presentan telómeros de mayor longitud respecto a individuos de sexo masculino, lo que pudiera estar asociado a que altos niveles de estrógenos intervengan en la estimulación de la expresión de la telomerasa.⁴⁰ Sin embargo, en la presente investigación no se obtuvieron diferencias significativas para la longitud de los telómeros entre individuos de sexo masculino (0,725[0,036]) o femenino (0,722[0,029]) ($t=0,444$; $p=0,659$). Esto coincide con resultados de estudios de asociación realizados en pacientes con la enfermedad de Huntington.

41,42

Varias investigaciones han aportado evidencias que demuestran la relevancia fisiopatológica y clínica de la biología de los telómeros para las enfermedades de Alzheimer y Huntington.⁴³ En el caso particular de la enfermedad de Huntington, en un estudio de aleatorización mendeliana se evidenció una asociación directa entre la longitud de los telómeros y la edad de inicio de la enfermedad.³¹ Asimismo, en varios estudios de casos-controles se demostró la existencia de asociación inversa entre la longitud de los telómeros y el número de repeticiones de CAG en el gen *HTT*, y una asociación directa entre la longitud de los telómeros y el tiempo estimado para enfermar en individuos presintomáticos.⁴²

A partir de las evidencias anteriormente mencionadas y considerando las numerosas similitudes entre la enfermedad de Huntington y la SCA2, se presume que la biología de los telómeros sea relevante para la fisiopatología y clínica de esta última enfermedad. No obstante, en el presente estudio no se obtuvieron diferencias significativas entre pacientes y controles en cuanto la longitud relativa de los telómeros (Figura 1), lo que pudiera deberse a limitaciones de la muestra estudiada.

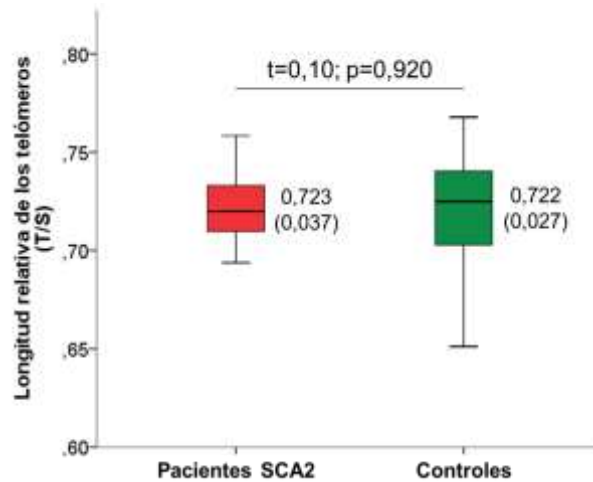


Figura 1. Comparación de medias entre pacientes y controles para la longitud relativa de los telómeros.

Ha sido bien establecido que el fenotipo clínico de la SCA2 es muy variable y guarda una relación compleja con el genotipo, donde destaca la secuencia repetitiva de CAG en el gen *ATXN2* como principal factor genético modificador del fenotipo clínico de la enfermedad.^{14,44} Coincidentemente, en el presente estudio se obtuvieron correlaciones significativas entre el número de repeticiones de CAG en el gen *ATXN2* y la edad de inicio de la enfermedad ($r=-0,825$; $p<0,001$), las puntuaciones SARA ($r=0,642$; $p<0,001$) y la tasa de progresión de la enfermedad ($r=0,893$; $p<0,001$). Adicionalmente, las puntuaciones SARA correlacionaron significativamente con la duración de la enfermedad ($r=0,524$; $p=0,002$).

El efecto determinista del número de repeticiones de CAG en el gen *ATXN2* sobre la gravedad del fenotipo clínico es incompleto y variable. De hecho, esta variable genética explica solamente alrededor del 55% de la variabilidad observada en la edad de inicio de la enfermedad.⁴⁵ A partir de lo anterior, se ha sugerido la existencia de otros factores genéticos, que en asociación o de modo independiente al número de repeticiones de CAG en el gen *ATXN2*, tengan una influencia significativa sobre la gravedad del fenotipo clínico.¹⁴ Entre tales factores genéticos adicionales pudiera estar la longitud de los telómeros, como fuera anteriormente demostrado para la enfermedad de Huntington.^{31,42}



Sin embargo, en la presente investigación la longitud relativa de los telómeros no mostró correlación significativa con el número de repeticiones de CAG en el gen *ATXN2* ($r=0,235$; $p=0,210$), la edad de inicio de la enfermedad ($r=-0,148$; $p=0,420$), las puntuaciones SARA ($r=0,105$; $p=0,574$), la duración ($r=0,072$; $p=0,700$) o la tasa de progresión de la enfermedad ($r=0,108$; $p=0,563$). La longitud relativa de los telómeros tampoco mostró correlación significativa con la edad de inicio ajustada al número de repeticiones de CAG en el gen *ATXN2* ($r=0,169$; $p=0,382$), a las puntuaciones SARA ajustadas a el número de repeticiones de CAG en el gen *ATXN2* y a la duración de la enfermedad ($r=-0,093$; $p=0,624$), o a la tasa de progresión de la enfermedad ajustada al número de repeticiones de CAG en el gen *ATXN2* ($r=-0,237$; $p=0,208$).

Estos resultados sugieren que la longitud de los telómeros es de limitada relevancia clínica en el contexto de la SCA2 y coinciden con estudios de corte epidemiológico realizados en pacientes con la enfermedad de Huntington.^{32,41,46} No obstante, se considera que se requiere de estudios más extensos y profundos para establecer el rol de la longitud de los telómeros en la fisiopatología y en el fenotipo clínico de pacientes con SCA2. Adicionalmente, estudios futuros deberían abordar otros aspectos relacionados con la biología de los telómeros en el contexto de la SCA2, como pudieran ser la evaluación de los niveles de expresión de la telomerasa, el impacto en la actividad de esta enzima de polimorfismos en los genes que codifican sus componentes centrales, la influencia sobre la longitud de los telómeros de polimorfismos en genes que codifican enzimas vinculadas a procesos de reparación de ADN, o el rol de los TERRA en la homeostasis de la longitud de los telómeros.

CONCLUSIONES

Se obtuvieron evidencias preliminares que sugieren que la longitud de los telómeros no es de relevancia fisiopatológica o clínica en el contexto de la SCA2.



BIBLIOGRAFÍA

1. Velázquez-Pérez L, Medrano-Montero J, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Campins Alí J, Carrillo Rodes FJ *et al.* Hereditary Ataxias in Cuba: A Nationwide Epidemiological and Clinical Study in 1001 Patients. *Cerebellum*. 2020; 19(2):252-264.
2. Netravathi M, Sathyaprabha TN, Jayalaxmi K, Datta P, Nirmala M, Pal PK. A comparative study of cardiac dysautonomia in autosomal dominant spinocerebellar ataxias and idiopathic sporadic ataxias. *Acta NeurolScand*. 2009; 120:204-209.
3. Montes-Brown J, Sanchez-Cruz G, Garcia AM, Baez ME, Velazquez-Perez L. Heart rate variability in type 2 spinocerebellar ataxia. *Acta NeurolScand*. 2010; 122:329-335.
4. Paulson HL, Shakkottai VG, Clark HB, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias- from genes to potential treatments. *NatRevNeurosci*. 2017; 18:613-626.
5. Stoyas CA, La Spada AR. The CAG-polyglutamine repeat diseases: a clinical, molecular, genetic, and pathophysiologic nosology. *Handb Clin Neurol*. 2018; 147:143-170.
6. 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 ataxia 2. *Ann Neurol*. 1999; 45:232-41.
7. Van de Loo S, Eich F, Nonis D, Auburger G, Nowock J. Ataxin-2 associates with rough endoplasmic reticulum. *Exp Neurol*. 2009; 215:110-8.
8. 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; 346:203-14.
9. Satterfield TF, Pallanck LJ. Ataxin-2 and its *Drosophila* homolog, ATX2, physically assemble with polyribosomes. *Hum Mol Genet*. 2006; 15: 2523-32.
10. Nonhoff U, Ralser M, Welzel F, Piccini I, Balzereit D, Yaspo ML, *et al.* Ataxin-2 interacts with the DEAD/H-box RNA helicase DDX6 and interferes with P-bodies and stress granules. *MolBiolCell*. 2007; 18:1385-96.



11. Hallen L, Klein H, Stoschek C, Wehrmeyer S, Nonhoff U, Ralser M, *et al.* The KRAB-containing zinc-finger transcriptional regulator ZBRK1 activates SCA2 gene transcription through direct interaction with its gene product, ataxin-2. *Hum Mol Genet.* 2011; 20:104-14.
12. Nonis D, Schmidt MH, van de Loo S, Eich F, Dikic I, Nowock J, *et al.* Ataxin-2 associates with the endocytosis complex and affects EGF receptor trafficking. *Cell Signal.* 2008; 20:1725-39.
13. Drost J, Nonis D, Eich F, Leske O, Damrath E, Brunt ER, *et al.* Ataxin-2 modulates the levels of Grb2 and Src but not Rassignaling. *J MolNeurosci.* 2013; 51:68-81.
14. Almaguer-Mederos LE, NS Falcon, YR Almira, YG Zaldivar, DC Almarales, EM Góngora, *et al.* Estimation of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 2 Cuban patients by survival analysis. *Clin Genet.* 2010; 78:169-174.
15. Wang M-D, Gomes J, Cashman NR, Little J, Krewski D. Intermediate CAG repeat expansion in the ATXN2 gene is a unique genetic risk factor for ALS2: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE.* 2014; 9(8):e105534.
16. Du Montcel ST, Durr A, Rakowicz M, Nanetti L, Charles P, Sulek A, *et al.* Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6. *J Med Genet.* 2014; 51(7):479-86.
17. Du Montcel ST, Durr A, Bauer P, Figueroa KP, Ichikawa Y, Brussino A, *et al.* Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. *Brain.* 2014; 137:2444-55.
18. Bettencourt C, Raposo M, Kazachkova N, Cymbron T, Santos C, Kay T, *et al.* The APOE ϵ 2 Allele Increases the Risk of Earlier Age at Onset in Machado-Joseph Disease. *Arch Neurol.* 2011; 68(12):1580-1583.
19. Bauer PO, Zumrova A, Matoska V, Mitsui K, Goetza P. Can ataxin-2 be down-regulated by allele-specific *de novo* DNA methylation in SCA2 patients? *Medical Hypotheses.* 2004; 63:1018-1023.
20. Pereira FS, Monte TL, Locks-Coelho LD, Silva ASP, Barsottini O, Pedroso JL, *et al.* ATXN3, ATXN7, CACNA1A, and RAI1 genes and mitochondrial polymorphism A10398G did not modify age at onset in Spinocerebellar Ataxia type 2 patients from South America. *Cerebellum.* 2015; 14:728-730.



21. Almaguer-Mederos LE, Aguilera-Rodríguez R, Cuello-Almarales D, Almaguer-Gotay D, González-Zaldívar Y, Vázquez-Mojena Y, *et al.* Normal ATXN2 allele's influences on the age at onset in Spinocerebellar Ataxia type 2. *Mov Dis.* 2017; 32(9):1329-1330.
22. Spadafora P, Annesi G, Liguori M, Tarantino P, Cutuli N, Carrideo S, *et al.* Gene dosage influences the age at onset of SCA2 in a family from southern Italy. *Clin Genet.* 2007; 72:381-383.
23. Ragothaman M, Muthane U. Homozygous SCA2 mutations changes phenotype and hastens progression. *Movement Disorders.* 2008; 23(5):770-701.
24. Hayes S, Turecki G, Brisebois K, Lopes- Cendes I, Gaspar C, *et al.* CAG repeat in RAI1 is associated with age at onset variability in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Hum Mol Genet.* 2000; 9(12):1753-58.
25. Chattopadhyay B, Ghosh S, Gangopadhyay PK, Das SK, Roy T, Sinha KK, *et al.* Modulation of age at onset in Huntington's disease and spinocerebellar ataxia type 2 patients originated from eastern India. *Neurosci Lett.* 2003; 345(2):93-6.
26. Simon DK, Zheng K, Velásquez L, Santos N, Almaguer L, Figueroa K, Pulst SM. Mitochondrial complex I gene variant associated with early age at onset in spinocerebellar ataxia type 2. *Arch Neurol.* 2007; 64(7):1042-44.
27. Almaguer-Mederos LE, Almaguer-Gotay D, Aguilera-Rodríguez R, *et al.* Association of glutathione S-transferase omega polymorphism and spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci.* 2017; 372:324-328.
28. Almaguer-Mederos LE, Jorge-Sainz Y, Almaguer-Gotay D, Aguilera-Rodríguez R, Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L, *et al.* One-carbon metabolism factor MTHFR variant is associated with saccade latency in Spinocerebellar Ataxia type 2. *Journal of the Neurological Sciences.* 2019; 409(2020):116586.
29. Churong Li, Yin Gang. An overview on the role of telomere, telomerase in degenerative diseases and cancer. *ADMET & DMPK.* 2015; 3(3):254-259.
30. Gao K, Wei C, Zhu J, Wang X, Chen G, Luo Y, *et al.* Exploring the Causal Pathway From Telomere Length to Alzheimer's Disease: An Update Mendelian Randomization Study. *Front. Psychiatry.* 2019; 10:843.



31. Aziz NA, Weydt P. Telomere length as a modifier of age-at-onset in Huntington disease: a two-sample Mendelian randomization study. *J Neurol.* 2018; 265(9):2149-51.
32. Kota LN, Bharath S, Purushottam M, Moily NS, Sivakumar PT, Varghese M, et al. Reduced telomere length in neurodegenerative disorders may suggest shared biology. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015; 27:e92-6.
33. Liu MY, Nemes A, Zhou QG. The Emerging Roles for Telomerase in the Central Nervous System. *Front Mol Neurosci.* 2018; 11:160.
34. Ropper AH, Brown RH. Principles of neurology. 10th edition. McGraw-Hill, Inc., New York. 2010.
35. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology.* 2006; 66:1717-1720.
36. Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, Garnier JM, et al. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet.* 1996; 14: 285-291.
37. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Research.* 2002; 30:e47.
38. IBM Corporation 2011. SPSS (data analysis software system), version 20.
39. Babizhayev MA, Savel'yeva EL, Moskvina SN, Yegorov YE. Telomere Length is a Biomarker of Cumulative Oxidative Stress, Biologic Age, and an Independent Predictor of Survival and Therapeutic Treatment Requirement Associated With Smoking Behavior. *American Journal of Therapeutics.* 2011; 18:e209-e226.
40. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells.* 2019, 8:73.
41. Castaldo I, Rosa MD, Romano A, Zuchegna C, Squitieri F, Mechelli R, et al. DNA damage signatures in peripheral blood cells as biomarkers in prodromal huntington disease. *Ann Neurol.* 2019; 85:296-301.
42. Scarabino D, Veneziano L, Peconi M, Frontali M, Mantuano E, Corbo RM. Leukocyte telomere shortening in Huntington's disease. *J Neurol Sci.* 2019; 396:25-9.
43. Sánchez Ochoa G, Cuello Almarales D, Almaguer Mederos LE. Acortamiento de telómeros en enfermedades neurodegenerativas: implicaciones



- terapéuticas. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 17/03/2021]; 19(5):e3144. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3144>.
44. Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, Giunti P, Cook A, Labrum R, et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2015; 14(11):1101-8.
45. Pulst SM, Santos N, Wang D, Yang H, Huynh D, Velásquez L, Figueroa KP. Spinocerebellar ataxia type 2: polyQ repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset. *Brain*. 2005; 128:2297-2303.
46. Pérez Grovas SA, Ochoa Morales A, Miranda Duarte A, Martínez Ruano L, Jara Prado A, Camacho Molina A, et al. Telomere length analysis on leukocytes derived from patients with Huntington Disease. *Mech Ageing Dev*. 2020; 185:111189.

Declaración de ética de la investigación:

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.