

## Trabajo de revisión

Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH) “Carlos J. Finlay”.

# Efecto de la “dosis genética” sobre el fenotipo clínico en enfermedades poliglutamínicas.

## Genetic Dose Effect on Clinical Phenotype in Polyglutamine Diseases.

Luis Enrique Almaguer Mederos<sup>1</sup>, Yanetza González Zaldivar<sup>2</sup>, Dennis Almaguer Gotay<sup>3</sup>, José M. Laffita Mesa<sup>2</sup>, Dany Cuello Almarales<sup>4</sup>.

1 Licenciado en Biología. Profesor Asistente Aspirante a Doctor en Ciencias Biológicas, Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Dpto. de Neurobiología Molecular.

2 Licenciada en Microbiología. Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Dpto. de Neurobiología Molecular.

3 Licenciado en Química. Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Dpto. de Neurobiología Molecular.

4 Máster en Neurociencias. Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Dpto. de Neurobiología Molecular.

## RESUMEN

Las enfermedades poliglutamínicas constituyen un grupo de patologías humanas causadas por la expansión de secuencias repetitivas de CAG. En las familias afectadas, la edad de inicio de la enfermedad es altamente variable, lo cual se debe en su mayor parte al número de repeticiones de CAG en los alelos patológicos. Ha sido sugerida la existencia de otros factores genéticos con efecto modificador sobre la edad inicio, entre los que se encuentra la “dosis genética”. Aquí fue realizada una revisión de toda la evidencia disponible acerca del efecto fenotípico de la “homocigosis” para alelos patológicos en enfermedades poliglutamínicas. A pesar de la muy baja frecuencia de casos homocigóticos para estas enfermedades en la población humana, la evidencia apoya un modelo según el cual en los homocigóticos los alelos patológicos tienen un efecto aditivo que agrava la presentación clínica. Los estudios realizados en animales modelos para estas enfermedades corroboran esta afirmación.

*Palabras clave: enfermedades poliglutamínicas, homocigosis, dosis genética, fenotipo, modelo transgénico, genoma.*

## ABSTRACT

Polyglutamine disorders constitute a group of human diseases caused by the expansion of repetitive sequences of the CAG. In affected families, the age at onset of the disease is highly variable, and most of it is due to the CAG repeat number in the pathological alleles. Genetic factors with modifiable effect on the age at onset was suggested; one of those is the “genetic dose”. A review of the whole available evidence on the phenotype effect of the homozygosis state for pathologic alleles in polyglutamine disorders was analyzed. In spite of the very low frequency

of homozygous cases for these disorders in human population, the results showed that in the homozygous individuals the pathologic alleles have an additive effect that increases the severity of the clinical presentation, these results were obtained through the studies that were carried out in a sample of animals.

*Key words: polyglutamine disorders genetic dose, genome, homozygosis, phenotype, transgenic models.*

## **INTRODUCCION**

Las enfermedades poliglutamínicas (poliQ) constituyen un grupo de al menos nueve patologías humanas causadas por la expansión de secuencias repetitivas de CAG situadas en la región codificadora de los genes causales. Este grupo incluye a la enfermedad de Huntington (HD), a la atrofia dentadorubro-pálidoluisiana (DRPLA), a la atrofia muscular espinobulbar (SBMA), y a varias ataxias espinocerebelosas (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17). Se trata de síndromes neurodegenerativos progresivos que siguen un patrón de herencia autosómico dominante, con la única excepción de la SBMA -ligada al sexo-. Estas enfermedades comparten varias características: los síntomas aparecen solamente una vez superado cierto umbral de repeticiones de CAG, usualmente entre 36 y 40 unidades; existe una fuerte correlación inversa entre la longitud de la secuencia repetitiva y la edad de inicio de la enfermedad; las secuencias repetitivas expandidas muestran inestabilidad somática e intergeneracional; solo resultan afectadas las neuronas a pesar de la expresión ubicua de las proteínas mutantes, y muestran agregados proteínicos intracelulares <sup>1</sup>.

La edad de inicio ha sido el marcador clínico clásico para describir la severidad del síndrome clínico en las enfermedades poliQ, y es ampliamente utilizada para estudios de correlación genotipo/fenotipo. A pesar de que la longitud de la secuencia repetitiva resulta el principal determinante de la edad de inicio, solo justifica un por ciento de la variabilidad observada para este indicador clínico <sup>2</sup>. Por esta razón, ha sido propuesta la existencia de otros factores genéticos con efecto modificador sobre la edad de inicio en enfermedades poliQ, entre los que se encuentra la “dosis genética”. Aquí fue realizada una revisión de toda la evidencia disponible acerca del efecto fenotípico de la “homocigosis” para alelos patológicos en enfermedades poliglutamínicas.

## **DESARROLLO**

Efectos fenotípicos de la “dosis genética” en enfermedades poliglutamínicas.

Las enfermedades poliglutamínicas son relativamente poco frecuentes en la población mundial, lo que implica, entre otras cosas, que la aparición de casos homocigóticos para alguna de ellas sea interpretado como un evento sumamente raro. Esta muy baja frecuencia de casos homocigóticos ha limitado el estudio del estado de "doble dosis" como factor candidato a modificador del fenotipo clínico; no obstante, el reciente desarrollo de modelos genéticos para estas enfermedades ha contribuido sustancialmente a esclarecer este aspecto particularmente interesante de la genética de las enfermedades poliglutamínicas. En la tabla 1 son resumidos los principales hallazgos realizados sobre este asunto, tanto en humanos como en modelos genéticos para estas enfermedades.

Tabla 1. Efecto de la "doble dosis" genética sobre el fenotipo en enfermedades poliglutamínicas.

Gen	Locus	Producto génico	Rango de repeticiones de CAG		Efecto fenotípico de la "doble dosis" genética	
			Normal	Expandido	Modelos	Humanos
HD	4p16.3	Huntingtina	6-39	36-250	Sí	Sí
SCA1	6p22-p23	Ataxina-1	6-36	40-83	Sí	No
SCA2	12q24.1	Ataxina-2	13-31	32->500	Sí	No
SCA3	14q24.3-q32	Ataxina-3	12-33	54-200	-	Sí
SCA6	19p13.1-13.2	Ataxina-6	4-20	21-33	-	Sí
SCA17	6p27	Ataxina-17/TBP	35-42	50-460	-	Sí
DRPLA	12p12	Atrofina	7-25	49-88	-	Sí

Fuente: Revisión bibliográfica

Enfermedad de Huntington (HD).

Estudios en humanos.

La enfermedad de Huntington ha sido la más estudiada de las enfermedades poliglutamínicas y, en cierto sentido, es considerada como el "modelo" por excelencia. Los reportes acerca del efecto de la homocigocidad sobre el fenotipo en pacientes con la HD son hasta cierto punto contradictorio. Inicialmente fue encontrado que el fenotipo de pacientes venezolanos homocigóticos para el gen causante de la HD no fue diferente al de sus familiares heterocigóticos. A partir de estos resultados, fue sugerido que la HD era la primera dolencia genética humana que mostraba una dominancia completa<sup>3</sup>. Estos resultados fueron obtenidos con anterioridad a la identificación del gen causante de la HD y, por tanto, ninguno de los supuestos casos homocigóticos pudo demostrarse a través de estudios moleculares. No obstante, tres años después del descubrimiento del gen causante de la HD, fueron identificados dos pacientes homocigóticos, quienes manifestaron la enfermedad hacia la mitad de la vida con características clínicas típicas. Sin embargo, para este estudio no estuvieron disponibles otros miembros de la familia que sirvieran de patrones de comparación<sup>4</sup>, por lo que estos hallazgos constituyeron tan solo una confirmación parcial de lo planteado con anterioridad por Wexler et al.<sup>3</sup>.

Más recientemente fue realizado un estudio multicéntrico en el que fueron incluidos 8 casos homocigóticos y 75 heterocigóticos para la mutación causante de la HD. Fue encontrado que los individuos homocigóticos mostraban un curso clínico más severo, aunque la edad de inicio de los síntomas en los casos homocigóticos estuvo dentro del rango esperado para los heterocigóticos con igual número de repeticiones de CAG, sugiriendo la posibilidad de que los mecanismos que subyacen a la edad de inicio sean diferentes a los de la progresión de la enfermedad<sup>5</sup>. Este estudio demostró que también la HD muestra una dominancia incompleta.

Estudios en modelos animales.

Nuevas evidencias que sustentan la existencia de un efecto de dosis genética sobre el fenotipo en la HD han sido obtenidas a partir del desarrollo de modelos animales. El primer ratón transgénico modelo de la HD fue establecido a partir de la introducción de un fragmento genómico de 1,9 Kb del gen IT15 humano que incluyó la región 5' y el exón 1 –que contenía

entre 115 y 150 repeticiones de CAG-, cuya expresión estaba dirigida por un promotor endógeno<sup>6</sup>. Estos ratones transgénicos mostraron un fenotipo neurológico progresivo. Las líneas R6/1, R6/2, y R6/5 fueron establecidas a partir del fundador. En la primera generación fueron obtenidas todas las combinaciones posibles del transgen, de las cuales el genotipo (R6/1+ R6/2 + R6/5) fue el más severo y el que provocó una progresión más rápida del fenotipo neurológico.

Los ratones (R6/1+ R6/2 + R6/5) fueron considerablemente más pequeños que los otros de su camada cuando el destete, manifestaron los primeros signos de enfermedad antes de las 3 semanas de edad, y murieron entre las 4 y 7 semanas de edad. Por el contrario, los ratones R6/1 manifestaron los primeros signos entre las 15 y 21 semanas, y murieron entre las 32 y 40 semanas de edad. Además, no fue observado fenotipo neurológico en las líneas heterocigóticas (R6/5)/+ o (R6/0)/+; el ratón más viejo tenía aproximadamente 14 meses de edad. Sin embargo, los ratones homocigóticos R6/5 manifestaron signos neurológicos aproximadamente a los 9 meses, sugiriendo la existencia de un "efecto de dosis" sobre la expresión del fenotipo neurológico.

Ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1).

Estudios en humanos.

Al igual que en la HD, para la SCA1 han sido obtenidos resultados contradictorios con relación a la influencia de la dosis genética sobre el fenotipo. Así, Goldfard et al.<sup>7</sup> encontraron 3 individuos homocigóticos en un estudio realizado a 78 pacientes con SCA1 procedentes de una gran familia Siberiana que incluía a 225 individuos afectados. En los tres casos la edad de inicio, la velocidad de progresión y las manifestaciones clínicas se correspondieron con la longitud del alelo mayor; es decir, los alelos no fueron aditivos.

Estudios en modelos animales.

A diferencia de los resultados obtenidos a partir del estudio de poblaciones humanas, las investigaciones llevadas a cabo en modelos animales para la SCA1 apoyan la concepción de la "doble dosis" como factor modificador del fenotipo. Los esfuerzos iniciales para establecer un modelo transgénico de la SCA1 utilizaron los elementos fuertemente reguladores del gen murino Pcp-2 (L7), específico de las células de Purkinje, para dirigir la expresión del ADNc SCA1 humano con 82 CAG no interrumpidos<sup>8</sup>. En 2 de las líneas transgénicas portadoras de un ADNc SCA1 expandido, las B01 y B02, los animales heterocigóticos para el transgen no manifestaron un fenotipo neurológico, mientras que los animales de estas líneas homocigóticos para el transgen desarrollaron ataxia a las 24 y 20 semanas respectivamente. El examen histológico del cerebelo de animales transgénicos heterocigóticos de la línea B02 a las 36 semanas de edad, reveló la existencia de una clara patología cerebelosa, lo que demostró que pueden ocurrir cambios neuropatológicos considerables sin manifestación de un fenotipo neurológico. Los autores concluyeron que la ausencia de un fenotipo neurológico anormal en animales heterocigóticos de las líneas B01 y B02, refleja que la disfunción de las células de Purkinje progresa en estos ratones a una velocidad insuficiente para causar ataxia en el transcurso del estudio. Por otra parte, la mayor expresión del transgen en los ratones homocigóticos provocó que la progresión en la disfunción de las células de Purkinje fuera acelerada, por lo que llegaron a manifestar un fenotipo atáxico en el marco temporal del estudio. Esta investigación demuestra

la existencia de un efecto de dosis genética sobre el fenotipo en estos animales. Resultados similares fueron luego obtenidos en ratones “knock-in” modelos de la SCA1 <sup>9</sup>.

Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2).

Estudios en humanos.

No ha sido identificado un efecto de la dosis genética sobre el fenotipo en estudios realizados en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) <sup>10</sup>.

Estudios en modelos animales.

Aun tomando en consideración lo obtenido a partir de estudios en humanos, los modelos murinos transgénicos narran una historia diferente. En este sentido, Huynh et al. <sup>11</sup> obtuvieron varias líneas de ratones transgénicos SCA2, de las cuales la Q58-11 mostró los mayores niveles de expresión del transgen. A las 16 semanas los ratones Q58-11 homocigóticos ya mostraban un pobre desempeño en la prueba Rotarod, mientras que los Q58-11 heterocigóticos se desenvolvían tan bien como los controles sanos. Para investigar los cambios anatómicos, los autores compararon la inmunoreactividad (IR) a la calbindina-28K, una proteína específicamente expresada en el citoplasma y las dendritas de las células de Purkinje del cerebelo, entre las diferentes líneas transgénicas. Observaron que ya a las 4 semanas la IR a la calbindina-28K estaba reducida en los ratones Q58-11 homocigóticos. Estos hallazgos demuestran que los ratones homocigóticos son afectados mucho antes que los heterocigóticos y que, por tanto, los cambios neurodegenerativos son dependientes de la dosis genética del gen SCA2. Resultados similares fueron obtenidos en otro modelo transgénico en el que la expresión del transgen con 75 repeticiones de CAG estuvo dirigida por el promotor fisiológico del gen <sup>12</sup>. En este caso, la manifestación del fenotipo neurológico tuvo lugar a las 12 semanas en animales heterocigóticos y a las 6 semanas en homocigóticos. Además, fue encontrada una mayor dispersión en el inicio de los síntomas atáxicos en los heterocigóticos en comparación con los homocigóticos. Todo esto sugiere que los niveles de expresión de la ataxina-2 influyen sobre el inicio de la sintomatología atáxica.

Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3).

En un estudio en pacientes con SCA3 fue encontrado que los individuos homocigóticos tenían una edad de inicio mucho más temprana (entre los 7 y 8 años) que los heterocigóticos, y un fenotipo tipo 1 agresivo <sup>13</sup>. Fue sugerido que este comportamiento posiblemente refleja un efecto aditivo de los dos alelos mutantes. Por otra parte, en una gran cohorte de sujetos japoneses y caucásicos fue encontrado un caso homocigótico; el fenotipo de la enfermedad en este individuo fue significativamente más severo y tuvo una edad de inicio temprana (16 años) en comparación con individuos heterocigóticos con el mismo número de repeticiones de CAG <sup>14</sup>. También fue identificado un sujeto homocigótico para el gen SCA3 a partir del estudio de 5 pedigríes de las Islas Azores. La enfermedad se manifestó en este individuo como un síndrome clínicamente severo con una temprana aparición de los síntomas <sup>15</sup>.

Ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6).

También para la SCA6 existen varios reportes sobre la influencia de la homocigocidad en el fenotipo de la enfermedad. Matsuyama et al.<sup>16</sup>, reportaron un caso homocigótico en el que no se pudo demostrar inequívocamente el efecto de dosis en la edad de inicio. Otro individuo homocigótico para la SCA6 fue identificado a partir del estudio de 111 individuos con ataxia cerebelosa. Este individuo manifestó la enfermedad más tempranamente y con mayor severidad que su hermana, una heterocigótica portadora de un alelo expandido con el mismo número de repeticiones que el homocigótico<sup>17</sup>. Ikeuchi et al.<sup>18</sup> identificaron dos pacientes SCA6 homocigóticos cuyas edades de inicio fueron más tempranas que el 95% del nivel de confianza inferior.

Estudios adicionales también han mostrado evidencia de que los individuos homocigóticos para el alelo patológico manifiestan la enfermedad más temprana y severamente<sup>19,20</sup>. Además, recientemente fue identificada una familia japonesa con dos hermanas homocigóticas para el gen SCA6 e idéntico número de repeticiones de CAG<sub>(25/25)</sub>. Ambas mostraron un debut más temprano (27 años) que su padre (44 años), un heterocigoto con un alelo expandido con igual número de repeticiones que los de las hijas<sub>(25/14)</sub>. Las hermanas mostraron diferencias en la progresión y severidad de la enfermedad, a pesar de tener el mismo (CAG)<sub>25</sub> y la misma edad de inicio<sup>21</sup>. Fue concluido que la dosis genética influye en la edad de inicio, pero que otros factores aun desconocidos son también importantes en la expresión fenotípica de casos SCA6 homocigóticos.

Ataxia espinocerebelosa tipo 17 (SCA17).

Han sido reportados dos individuos homocigóticos y un heterocigoto compuesto para esta enfermedad<sup>22-24</sup>. La edad de inicio en los dos individuos homocigóticos con 47 y 48 repeticiones de CAG fue hacia los 30 años, nada diferente a lo predicho para individuos heterocigóticos con igual número de repeticiones de CAG<sup>22,24</sup>. Los síntomas clínicos de estos individuos fueron severos, con progresión rápida, y uno de los casos difirió de sus padres, lo que sugiere que la presencia de dos alelos SCA17 expandidos influyó sobre la severidad de la enfermedad y sobre la velocidad de progresión de los síntomas.

Atrofia dentatorubral-pálidolusiana (DRPLA).

La dosis en que se encuentra representado el alelo patológico también parece influenciar significativamente el fenotipo en individuos que padecen de DRPLA. Sato et al.<sup>25</sup> reportaron homocigosidad para un modesto CAG<sub>(57)</sub> en un individuo con DRPLA a los 17 años. Sus padres eran primos y eran neurológicamente normales a la edad de 73 y 71 años, a pesar de tener un CAG<sub>(57)</sub> en heterocigosis.

## CONCLUSIONES

A pesar de la muy baja frecuencia de casos homocigóticos para estas enfermedades en la población humana, la evidencia apoya un modelo según el cual en los homocigóticos los alelos patológicos tienen un efecto aditivo que agrava la presentación clínica. Es decir, los estudios realizados en humanos demuestran que el fenotipo en las enfermedades poliglutamínicas es influenciado por la dosis en que se encuentre el gen patológico en el genoma. Los estudios realizados en animales modelos para enfermedades poliglutamínicas corroboran la anterior

afirmación. Estas observaciones tienen importancia para la comprensión de la patofisiología molecular de este grupo de enfermedades, y para el futuro desarrollo de estrategias terapéuticas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Leznicki P. Aggregation and toxicity of the proteins with polyQ repeats. *Postepy Biochem.* 2005; 51(2):215-22.
2. 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- 303.
3. Wexler NS, Young AB, Tanzi RE, Travers H, Starosta-Rubinstein S, Penney JB, et al. Homozygotes for Huntington's disease. *Nature* 1987; 326(6109):194-7.
4. Connarty M, Dennis NR, Patch C, Macpherson JN, Harvey JF. Molecular re-investigation of patients with Huntington's disease in Wessex reveals a family with dentatorubral and pallidolusian atrophy. *Hum Genet.* 1996; 97(1):76-8.
5. Squitieri F, Gellera C, Cannella M, Mariotti C, Cislighi G, Rubinsztein DC, et al. Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. *Brain* 2003; 126:946-55.
6. Mangiarini L, Sathasivam K, Seller M, Cozens B, Harper A, Hetherington C, et al. Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell* 1996; 87: 493-506.
7. Goldfarb LG, Vasconcelos O, Platonov FA, Lunkes A, Kipnis V, Kononova S, et al. Unstable triplet repeat and phenotypic variability of spinocerebellar ataxia type 1. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 500-506.
8. Burchright EN, Clark HB, Servadio A, Matilla T, Feddersen RM, Yunis W, et al. SCA1 transgenic mice: a model for neurodegeneration caused by an expanded CAG trinucleotide repeat. *Cell* 82: 937-948, 1995.
9. Lorenzetti D, Watase K, Xu B, Matzuk MM, Orr HT, Zoghbi HY. Repeat instability and motor incoordination in mice with a targeted expanded CAG repeat in the Sca1 locus. *Hum. Molec. Genet.* 2000; 9: 779-785.
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. *Nature Genet* 1996; 14, 277-284.
11. Huynh, D. P.; Figueroa, K.; Hoang, N.; Pulst, S.-M. : Nuclear localization or inclusion body formation of ataxin-2 are not necessary for SCA2 pathogenesis in mouse or human. *Nature Genet.* 2000; 26: 44-50.
12. Aguiar J, Fernández J, Aguilar A, Mendoza Y, Vázquez 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. *Neuroscience Letters* 2006; 392:202–206.
13. Lang AE, Rogaeva EA, Tsuda T, Hutterer J, St George-Hyslop P. Homozygous inheritance of the MJD gene. *Ann Nuerol* 1994, 36: 443-7.
14. Takiyama Y, Igarashi S, Rogaeva EA, Endo K, Rogaev EI, Tanaka H, et al. Evidence for inter-generational instability in the CAG repeat in the MJD1 gene and for conserved haplotypes at flanking markers amongst Japanese and Caucasian subjects with Machado-Joseph disease. *Hum. Molec. Genet.* 1995; 4: 1137-1146.

15. St. George-Hyslop P, Rogaeva E, Huterer J, et al. MJD in pedigrees of Azorean descent is linked to chromosome 14. *Am J Hum Genet* 1994, 55:120-25.
16. Matsuyama Z, Kawakami H, Maruyama H, Izumi Y, Komure O, Udaka F, et al. Molecular features of the CAG repeats of spinocerebellar ataxia 6 (SCA6). *Hum. Molec. Genet.* 1997; 6: 1283-1287.
17. Matsumura R, Futamura N, Fujimoto Y, et al. Spinocerebellar ataxia type 6. *Neurology* 1997, 49:1238-1242.
18. Ikeuchi T, Takano H, Koide R, Horikawa Y, Honma Y, Onishi Y, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: CAG repeat expansion in alpha1A voltage-dependent calcium channel gene and clinical variations in Japanese population. *Ann Neurol.* 1997; 42(6):879-84.
19. Stevanin G, Durr A, David G, Didierjean O, et al. Clinical and molecular features of spinocerebellar ataxia type 6. *Neurology* 1997, 49:1243-46.
20. Geschwind DH, Perlman S, Figueroa KP, et al. Spinocerebellar ataxia type 6 frequency of the mutation and genotype-phenotype correlations. *Neurology* 1997, 49:1247-1251.
21. Kato T, Tanaka F, Yamamoto M, Yosida E, Indo T, Watanabe H, Yoshiwara T, Doyu M, Sobue G. Sisters homozygous for the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6)/CACNA1A gene associated with different clinical phenotypes. *Clin Genet* 2000; 58(1):69-73.
22. Zuhlke CH, Spranger M, Spranger S, Voigt R, Lanz M, Gehlken U, Hinrichs F, Schwinger E. SCA17 caused by **homozygous** repeat expansion in TBP due to partial isodisomy 6. *Eur J Hum Genet* 2003; 11:629-32.
23. Oda M, Maruyama H, Komure O, Morino H, Terasawa H, Izumi Y, Imamura T, Yasuda M, Ichikawa K, Ogawa M, Matsumoto M, Kawakami H. Possible reduced **penetrance** of expansion of 44 to 47 CAG/CAA repeats in the TATA-binding **protein gene** in spinocerebellar ataxia type 17. *Arch Neurol* 2004; 61:209-12.
24. Toyoshima Y, Yamada M, Onodera O, Shimohata M, Inenaga C, Fujita N, Morita M, Tsuji S, Takahashi H. SCA 17 **homozygote** showing Huntington's disease-like **phenotype**. *Ann Neurol* 2004; 55:281-6.
25. Sato K, Kashihara K, Okada S, Ikeuchi T, Tsuji S, Shomori T, et al. Does homozygosity advance the onset of dentatorubral-pallidolusian atrophy? *Neurology* 1995; 45: 1934-1936.

*Correspondencia:* Lic. Luis Enrique Almaguer Mederos. Correo electrónico: leam@crystal.hlg.sld.cu