

TITULO: La Ataxia de Friedreich, del pasado a la actualidad.

TITLE: Friedreich Ataxia, from the past up to now.

AUTORES:

1. Dra. Tania Cruz Mariño. Profesor
2. Lic. José Luis Guisao Martínez.
3. Lic. Yanetza González Zaldivar.

PAÍS: Cuba

RESUMEN:

Se realiza un análisis crítico de la bibliografía publicada acerca de la Ataxia de Friedreich a partir del año 1968, tomando en consideración que la evolución del hombre comenzó en el continente africano y al expandirse hacia otros territorios llevó consigo la información genética legada por sus antecesores. Hace 24 000 años ocurrió una mutación en el gen FRDA, el que no fue identificado hasta el año 1996 por lo cual en Cuba se comenzó a desarrollar un proyecto de investigación, utilizando las tecnologías de punta al nivel mundial favoreciendo gratuitamente a las familias afectadas por esta mutación, en contraposición con la discriminación genética establecida en países capitalistas por un hombre que se encuentra “involucionando” y terminará de hacerlo al tiempo en que destruye su planeta.

PALABRAS CLAVES: ATAXIA DE FRIEDREICH, ATAXIAS HEREDITARIAS, GEN FRDA

ABSTRACT:

A critical review of the papers related to Friedreich Ataxia published from 1968 up to now is presented in this work taking into account that man evolution began in the African continent and the genetic information received from its predecessors traveled with them when expanding towards other territories. A mutation in the FRDA gene took place 24 000 years ago, this was not identified but until year 1996, that is why in Cuba a research project by using the modern technologies at world-wide level and favors gratuitously to the families affected by this mutation is being developed, in contrast with the genetic discrimination established in capitalist countries by a man who involutionates and will finish doing it to the time in which he destroys his planet.

KEY WORDS: FRIEDREICH ATAXIA, HEREDITARY ATAXIAS, FRDA GENE

INTRODUCCIÓN

En el continente africano, cuatro millones de años atrás, un grupo de “monos” evolucionó para dar lugar a los Australopitecos, de los cuales surgieron los Homohabilis, capaces de elaborar herramientas, y de estos a su vez, hace 200 000 a 100 000 años, los Homosapiens, quienes se expandieron hacia otros

territorios llevando consigo la información genética legada por sus antecesores. En el África subsahariana nuestros antepasados sufrieron hace 24 000 años una mutación en el gen FRDA, que se expandió con ellos hacia Europa, el Este Medio y África del norte. [Cossee M]



Las mutaciones, como un mecanismo genético capaz de contribuir a la evolución, han acompañado al hombre desde su surgimiento, aún cuando este no lo sospechaba. En Grecia, que ha sido considerada como la cuna de la ciencia pura, 400 años antes de nuestra era, Aristóteles e Hipócrates trataban de explicarse los fenómenos relacionados con la herencia, pero consideraban que las características humanas más importantes estaban determinadas por el semen, el cual utilizaba la sangre menstrual como medio de cultivo y el útero como incubadora. [Mueller RF, Young LD, Alon EH. Historia de la genética] “Si la filosofía y la ciencia y tantas otras cosas surgieron en Grecia hace 2 500 años y no en África hace dos millones de años, no es porque los griegos estuvieran más preocupados que los Australopitecos sobre el origen de las cosas, sino porque pudieron estarlo debido a que el desarrollo técnico les permitió resolver los problemas inmediatos, e incluso les planteaba nuevos problemas que no estaban al alcance de los homínidos que no disponían de ese desarrollo técnico”. [Martín Gordillo, Mariano. Ciencia, Tecnología y Sociedad]

Con la revolución científica, durante los siglos XVIII y XIX, resurge entre los científicos y los médicos el interés por los mecanismos de la herencia. En el año 1865 un monje austriaco, Gregor Mendel, describe las leyes de segregación y segregación independiente de lo que en aquel momento se consideraban “factores” responsables de la herencia, aportes por los cuales es considerado como el padre de la genética.



Durante el período de 1863 a 1877, el médico alemán Nikolaus Friedreich, publicó cinco artículos en los cuales describía una enfermedad presente en nueve miembros de tres familias, la misma se presentaba alrededor de la pubertad y estaba caracterizada por: ataxia, disartria, pérdida sensorial, debilidad muscular, escoliosis, deformidad en los pies y alteraciones cardiovasculares. La ausencia de reflejos tendinosos profundos fue reportada en los dos últimos trabajos, debido a la contribución de un alumno de Nikolaus, Erb, en 1875. [Friedreich N. *Über ataxie mit besonderer berücksichtigung der hereditären formen*]

Es conocido que la ciencia y la técnica no son ni aespaciales ni atemporales, se constituyen en un espacio social y tiempo social concreto. Los científicos lo que hacen lo hacen en el marco de un condicionamiento sociohistórico, de la pertenencia a un colectivo humano determinado y dentro de un sistema de valores establecido. Resulta comprensible que las primeras descripciones de la marcha atáxica fuesen relacionadas con factores como la intoxicación alcohólica, pues se desconocía la existencia de los cromosomas y del ADN (ácido desoxiribonucleico).

Fue necesario el desarrollo de diferentes ciencias fundamentalmente en el siglo XX, como la medicina clínica, las neurociencias y en particular la genética y la biología molecular, para que 133 años después de su descripción clínica resultara identificado y clonado el gen responsable de la Ataxia de Friedreich (FRDA). [Campuzano V.]

Por las razones anteriormente expuestas se realizó el presente trabajo teniendo como objetivos:

1. Describir el estado del arte en la Ataxia de Friedreich.
2. Identificar particularidades en el abordaje de la enfermedad de acuerdo al condicionamiento socio-histórico.

MATERIALES Y METODOS.

Se realizó una revisión bibliográfica, haciendo un análisis crítico de la literatura relacionada con la Ataxia de Friedreich publicada en el período comprendido entre los años 1968 y 2008, utilizando revistas impresas de elevado factor de impacto, publicaciones electrónicas, artículos impresos y libros.

RESULTADOS DEL TRABAJO

La Ataxia de Friedreich es la ataxia hereditaria que se presenta con mayor frecuencia [Harding, AE. *The Hereditary ataxias and related disorders*], su prevalencia internacional es de 1 en 50 000 y la frecuencia de portador de 1 en 110. Se trata de una enfermedad genética de comienzo temprano (entre los cinco y los quince años de edad), hereditaria, neurodegenerativa, progresiva, que ocasiona gran discapacidad, y que conduce al individuo a la muerte entre los 40 y 50 años de edad.[Harding AE. *Friedreich's ataxia: a clinical and*

genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features] Para su diagnóstico es necesario analizar los datos clínicos, así como los resultados de exámenes complementarios y de estudios neurofisiológicos; pero el diagnóstico definitivo precisa de la realización de estudios moleculares.

A lo largo de la evolución del ser humano el fuego, el hacha, la rueda, el reloj, la imprenta, el telescopio, el microscopio, la máquina de vapor, el ferrocarril, el automóvil, el ordenador, y las redes digitales de comunicación, marcaron hitos en el proceso de cambio tecnológico.[Martín Gordillo, Mariano. El Proceso tecnológico. Intervención y cambio tecnológico] A esta lista podemos, sin duda alguna, añadir las técnicas de biología molecular descubiertas recientemente, que nos permiten analizar el material genético y conocer la información almacenada en el mismo, tal es el caso de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), el Souther Blot y la secuenciación de bases del ADN.

Historia natural de la enfermedad.

Aunque puede ocasionar retardo en la adquisición de las habilidades motoras muy temprano en la infancia, asociándose con anomalías esqueléticas y un pobre pronóstico, lo más frecuente es que la enfermedad aparezca entre los cinco y los 15 años de edad, con debilidad en las piernas y dificultades para caminar.[Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features] Existe una forma de comienzo tardío (LOFA) que se presenta en mayores de 25 años[DeMichele G.] , con menor ocurrencia de deformidades esqueléticas, potenciales evocados visuales de tallo cerebral (PEATC) normales y progresión más lenta. La FARR (Ataxia de Friedreich con reflejos retenidos), es una variante alélica de comienzo muy tardío (very late onset).[Bidichandani SI .]

Los síntomas neurológicos progresan lentamente, definiéndose dos períodos: el ambulatorio y el no ambulatorio, que se establece aproximadamente 15 años después del comienzo de la ataxia, y que lleva al paciente a la muerte a la edad de 40 a 50 años debido a fallo cardiorrespiratorio, y disfunción bulbar con inhabilidad para proteger la vía aérea [Hewer RL. Study of fatal cases of FA].

Es la evolución natural de esta enfermedad hacia la discapacidad y la muerte lo que motiva a los investigadores a luchar contra ella, como se ha expresado con anterioridad la ciencia carecerá de sentido si no se fundamenta en el principio del humanismo, puesto que toda actividad científica deberá orientarse por el reconocimiento del hombre como valor supremo. Es precisamente el hombre, su vida, bienestar, salud, cultura, libertad y progreso, quien le confiere sentido a la ciencia. [Romero, RA. Tecnología y valor.]

Características clínicas.

Las características cardinales son: ataxia de la marcha que se extiende progresivamente al tronco y las extremidades, ausencia de reflejos tendinosos en extremidades inferiores y debilidad muscular, respuesta plantar extensora,

disartria, y disminución o pérdida del sentido de vibración y propiocepción. Otras características que resultan comunes pero no esenciales para el diagnóstico son la cardiomiopatía, la escoliosis y la deformidad de los pies. [Harding, AE. The Hereditary ataxias and related disorders] [Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich Ataxia: an overview] Aún menos comunes resultan la aparición de intolerancia a la glucosa o Diabetes Mellitus (en solo un cuarto de los individuos afectados y generalmente al final de la enfermedad), sordera debida a degeneración de las neuronas cocleares (en menos del 10%), atrofia óptica con alteración de la agudeza visual y de la visión en colores, nistagmo, movimientos oculares lentos, alteraciones de la voz como tono irregular y articulación vocal quebrada, control muscular del habla irregular e incontinencia de esfínteres. No es común el déficit intelectual.

Como un hallazgo muy raro se han diagnosticado casos con cuadro clínico de corea generalizada sin signos cerebelosos, homocigóticos para la repetición trinucleotídica del intrón 1 del gen FRDA [Hanna MG.], así como casos con ataxia sensorial pura [Intronic GAA triplet repeat expansion in Friedreich's ataxia presenting with pure sensory ataxia] o paraparesia espástica [Friedreich's ataxia presenting as adult onset spastic paraparesis], todos afectados por Ataxia de Friedreich, evidenciando uno de los principios del método clínico: existen enfermos y no enfermedades.

Genética molecular.

El gen FRDA fue mapeado al cromosoma 9 en el año 1988 [Chamberlain S.], por estudios de ligamiento [Fujita R.] fue posible localizarlo en la región 9q13-21.1 y su clonación tuvo lugar en 1996. Contiene 7 exones (1, 2, 3, 4, 5a, 5b, y 6), el transcrito más común surge de la transcripción desde el primer exón hasta el 5a, obteniéndose a partir de este una proteína de 210 aminoácidos denominada Frataxina. Por empalme alternativo el exón 5b puede ser transcrito, originando una proteína de 171 aminoácidos, el exón 6 por su parte no es codificante.

El 98% de los individuos afectados por Ataxia de Friedreich presentan una expansión trinucleotídica de GAA en el primer intrón del gen FRDA. Se consideran como alelos normales los que presentan una expansión entre 6 y 34 del trinucleótido GAA, los alelos entre 34 y 100 repeticiones no ocasionan la enfermedad, y no se consideran patológicos cuando están interrumpidos por un trinucleótido diferente a GAA, pues el número de repeticiones tiende a mantenerse estable en las generaciones subsecuentes. Pero si no están interrumpidos se consideran permutados, ya que sin la influencia estabilizadora de la interrupción, pueden expandirse hasta 300 repeticiones en una generación [Montermini L.].

Esta enfermedad, a pesar de compartir el mecanismo de las repeticiones trinucleotídicas o mutaciones dinámicas con otras entidades, se diferencia de las mismas por presentar las repeticiones trinucleotídicas localizadas en un intrón, por tratarse del trinucleótido GAA y por transmitirse con un patrón de herencia autosómico recesivo.

Correlación genotipo-fenotipo.

Por tratarse de una enfermedad con un patrón de herencia autosómico recesivo se requiere la presencia de dos alelos expandidos, razón por la cual no se manifiesta el fenómeno de anticipación genética; no obstante la severidad y la edad de comienzo se relacionan con la longitud de las repeticiones, no solo para el fenotipo neurológico sino también para la intolerancia a la glucosa, así como las anomalías esqueléticas y cardiovasculares.

El 50% de la variación en la edad de comienzo es dependiente del tamaño del alelo menor, el cual se correlaciona inversamente con la cantidad de Frataxina residual presente en los linfoblastos, brindando una explicación biológica para la correlación genotipo-fenotipo con ese alelo; no obstante el tamaño de la expansión no puede utilizarse para predecir el pronóstico en un individuo [Monros E...].

El alelo menor se asocia con la edad de comienzo, la edad a la que el individuo queda confinado a una silla de ruedas, la presencia de escoliosis, las alteraciones en el sentido de vibración y las deformidades del pie; no se asocia con la cardiomiopatía, la Diabetes Mellitus, la pérdida de propiocepción ni los síntomas vesicales.

No existe sobrelapamiento entre los alelos normales y los alelos que ocasionan la Ataxia de Friedreich, y se plantea que la media entre los alelos tiene mayor significación para la Diabetes Mellitus y la Cardiomiopatía [Filla A.]. Se ha descrito inestabilidad meiótica con variación media de 150 repeticiones, y se asume un sesgo de sexo con contracciones en el caso paterno dependiendo del tamaño de la expansión paterna, y con expansiones o contracciones maternas [Pianese L.].

Mutaciones puntuales

El 4% de los individuos afectados por Ataxia de Friedreich son heterocigotos compuestos para un alelo expandido y una mutación puntual, luego el 2% de todas las mutaciones dentro de la población de pacientes que tienen expansiones de GAA son mutaciones puntuales. Han sido descritas 32 mutaciones puntuales, pero no pacientes homocigóticos para mutaciones puntuales.

Comparando los parámetros clínicos de los pacientes heterocigotos compuestos que presentan mutaciones puntuales, con los homocigotos para expansiones de GAA, se aprecia en los primeros que la edad de comienzo es significativamente más temprana, que presentan menos disartria y que es más frecuente la palidez en el disco óptico.

Las mutaciones puntuales se asocian con ausencia de Frataxina funcional, luego el fenotipo es severo. En el caso de las mutaciones con pérdida de

sentido no es posible predecir si resultará en un fenotipo ligero o severo [Cossee M.]

Patogénesis

El mecanismo exacto mediante el cual la Frataxina está envuelta en la homeostasis del hierro mitocondrial es desconocido, por estudios en la proteína homóloga de levadura se conoce que está envuelta en la salida o eflujo del hierro del interior de la mitocondria, lo cual sugiere que la sobrecarga de hierro es primariamente responsable de la patología y no el resultado de daño mitocondrial por otra causa.

La disminución de Frataxina propiciaría inhibición de la salida del hierro del interior de la mitocondria, disminuyendo entonces el hierro citosólico, induciendo los sistemas de entrada de hierro al interior de la mitocondria, produciéndose con ello un exceso de radicales libres tóxicos que llevan al daño y la muerte celular [Babcock M .].

Habitualmente los mayores niveles de expresión de Frataxina tienen lugar en el corazón, y niveles intermedios en el hígado, músculo esquelético y páncreas. Dentro del sistema Nervioso Central se constatan mayores niveles en la médula espinal, menores niveles en cerebelo y muy poca en corteza cerebral [Rotig A.].

En comparación con los controles, los niveles de ARNm que se encuentran en los pacientes son muy bajos o no detectables, se considera que este es el resultado de inhibición de la transcripción y no del procesamiento post-transcripcional del ARN. Los niveles de ARN se correlacionan inversamente con el tamaño de las repeticiones de GAA [Campuzano V.].

Existen evidencias de que las expansiones de GAA, especialmente cuando no están interrumpidas por un triplete diferente, adoptan una conformación que resulta en autoasociación del ADN, por asociación de tripletes purina-purina-pirimidina, conocida como “ADN pegajoso”, que resulta muy estable y capaz de interferir la transcripción [Sakamoto N.].

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la Neuropatía hereditaria sensori motora (HMSN) tipo 1, la Abetalipoproteinemia, casos atípicos de Ataxia-Telangiectasia, ataxia por déficit de vitamina E, y especialmente con otras ataxias recesivas cerebelares semejantes, como la ataxia espástica de Charlevoix-Saquenay, la ataxia espino cerebelosa de comienzo infantil, el Síndrome de Wolfram, el Síndrome de Marinesco-Sjogren y el Síndrome de Matheus Rundle.

Tratamiento

A pesar de que aún no existe un tratamiento curativo y completamente efectivo para esta patología, en la misma se producen numerosos trastornos susceptibles de ser tratados, entre ellos se encuentran:

- Diabetes Mellitus
- Temblores
- Espasmos de los músculos
- Curvatura de la espina dorsal
- Deformidades del pie
- Dificultades de la visión
- Dificultades de la audición
- Cardiomiopatía
- Función de los músculos
- Las consideraciones alimenticias, psicológicas, y vocacionales deben también ser parte del manejo de la enfermedad.

En la práctica de la medicina contemporánea aún predominan el diagnóstico y los tratamientos terapéuticos, pero habrá de avanzarse hacia la modalidad donde predominen la predicción, la prevención y el diseño de ambientes adecuados que impidan el desarrollo de la enfermedad o hagan menos dramática su expresión.

En Cuba se han identificado 40 familias afectadas por algún tipo de ataxia recesiva, pero no se conoce cuántas de ellas están afectadas por Ataxia de Friedreich, ni cuáles son las características clínicas y moleculares de la enfermedad en las mismas, en el Centro para la Investigación y la Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH) se desarrolla un Proyecto de Investigación que tiene los siguientes objetivos:

- Identificar familias afectadas por Ataxia de Friedreich.
- Determinar las características clínicas y moleculares de los individuos afectados por Ataxia de Friedreich.
- Identificar inestabilidad meiótica intergeneracional en el número de repeticiones trinucleotídicas expandidas.

Se prevee que la misma tendrá un notable impacto en las siguientes esferas:

Impacto socio-económico.

- *Reducción de los costos en el diagnóstico y manejo de las familias afectadas:* Frecuentemente el individuo afectado por Ataxia de Friedreich sufre molestias físicas y psicológicas al someterse a la evaluación de numerosos especialistas y a pruebas diagnósticas por afecciones consideradas a menudo como entidades aisladas, y en los casos en que se identifica una posible Ataxia de Friedreich no es posible establecer el diagnóstico de certeza, solo presuntivo. Con el establecimiento del diagnóstico molecular no solo se obtiene el diagnóstico de certeza, sino que se evitan los gastos de recursos humanos y materiales destinados a la atención y a la realización de pruebas diagnósticas en la búsqueda de una posible etiología de la enfermedad.
- *Elevación del nivel de vida de individuos afectados:* El empleo de la tecnología más avanzada de genética molecular permitirá en la

población cubana la realización de un diagnóstico preciso y temprano de inestimable valor debido a las posibilidades de intervención que de este se derivan, al existir un gran número de ensayos terapéuticos en diferentes países y a la cercanía cada vez mayor de terapias efectivas. Por el momento podrán disfrutar de tratamiento adecuado de las patologías asociadas, así como de fisioterapia rehabilitadora que les permitirá prolongar por un tiempo mayor su deambulación, disminuyendo con ello una de las causas de discapacidad; a su vez la esperanza de vida con el aumento en el número de años de vida activa se verán favorecidos por el empleo de medicamentos como la Idebenona, capaces de evitar el desarrollo de la cardiomiopatía que constituye la causa fundamental de muerte.

- *Asesoramiento genético a las familias:* la identificación de mutaciones en los dos alelos del gen en un individuo afectado, hace teóricamente posible conocer el estado de portador o de enfermo presintomático en el resto de los familiares, por lo que este estudio sienta las bases para el establecimiento de programas predictivos en nuestro país, que facilitan a las familias un asesoramiento genético sobre la base de un diagnóstico molecular preciso; las familias podrán entonces tomar decisiones reproductivas, de planificación económica, entre otras, sobre la base de información bien documentada y superar la incertidumbre generada por el riesgo de padecer la afección.
- *Mejor atención integral:* Este estudio contribuirá a ampliar los conocimientos acerca de aspectos como relación genotipo-fenotipo y mutaciones características en la población cubana, y es referencia necesaria para estudios futuros como es el caso de los ensayos clínicos en la búsqueda de terapias efectivas, a su vez potencia la capacidad científico-investigativa de los investigadores participantes y de la CIRAH. Todo lo anterior tendrá un impacto significativo en la atención médica integral y el manejo de los individuos afectados y sus familiares.

Impacto científico-técnico:

- Este estudio permitirá por vez primera en Cuba *la introducción y estandarización de las técnicas necesarias para el diagnóstico molecular de la Ataxia de Friedreich*, haciendo posible establecer en los individuos afectados el diagnóstico de certeza mediante la identificación de dos alelos mutados en el gen FRDA.
- Aquellos individuos afectados por una ataxia autosómica recesiva con diagnóstico presuntivo de Ataxia de Friedreich en los cuales no sean identificadas las mutaciones del gen, podrán ser incluidos en *otros protocolos de estudio* como por ejemplo la Ataxia por déficit de vitamina E.
- A su vez, numerosas investigaciones básicas y/o aplicadas podrán llevarse a cabo a continuación de la presente, tal es el caso de los programas de diagnóstico predictivo, identificación de otros genes capaces de modificar la expresión clínica de la enfermedad, desarrollo de modelos matemáticos para predicción del momento de aparición de la enfermedad o construcción de tablas de vida.

- *La superación y el adiestramiento de los investigadores* en técnicas de impacto ubican a la CIRAHA al nivel de laboratorios vanguardias en el mundo en el diagnóstico molecular, algo muy poco frecuente, sino imposible, en países bloqueados y subdesarrollados, carentes de recursos humanos, técnicos y un sistema de salud que incluya a toda la población, por lo cual este proyecto tiene un impacto significativo desde el punto de vista científico-técnico.

Al culminar la investigación se obtendrán los siguientes **resultados**:

- Confirmación molecular del diagnóstico clínico presuntivo en cada caso estudiado.
- Implementación del diagnóstico genético molecular de la Ataxia de Friedreich.
- Determinación del rango de repeticiones del gen entre los enfermos y la población normal en nuestro país, y posibles sobrelapamientos.
- Determinación de la relación entre el tamaño de la secuencia repetitiva y características clínicas de la enfermedad, como la edad de inicio y la severidad.
- Determinación del grado de inestabilidad intergeneracional del gen en familias cubanas.

Los mismos evidencian la fortaleza científica de nuestro país, dada no solo por la utilización de tecnologías de punta a nivel mundial, sino además, por el nivel de socialización de los frutos obtenidos en función del mejoramiento de todas las familias, del desarrollo socioeconómico del país y de la creación de un hombre nuevo, al cual se refirió Fidel el 15 de enero de 1960 cuando avizoraba que el futuro de nuestra patria tenía que ser necesariamente un futuro de hombres de ciencias.

Por su parte la Declaración universal sobre el genoma humano y los derechos humanos plantea que las aplicaciones de las investigaciones sobre el genoma humano, sobre todo en el campo de la biología, la genética y la medicina, deben orientarse a aliviar el sufrimiento y mejorar la salud del individuo y de toda la humanidad.

En contraste con esta aspiración humanista, en países capitalistas la medicina es una mercancía y la genética se convierte en un instrumento para la discriminación, al posibilitar un tratamiento diferenciado por compañías de seguros a personas portadoras de un defecto genético (aún cuando no manifiesten síntomas de la enfermedad). Cabe preguntarse entonces si después de cuatro millones de años el hombre se encuentra “involucionando” y terminará de hacerlo al tiempo en que destruye su planeta.



CONCLUSIONES

1. La mutación del gen FRDA surgió en el África subsahariana hace 24 000 años, y se expandió hacia Europa, el Este Medio y África del norte.
2. En la segunda mitad del siglo XIX cuando las ataxias eran consideradas como una consecuencia de la intoxicación alcohólica, fueron realizadas en Alemania las primeras descripciones clínicas de la Ataxia de Friedreich.
3. Transcurrieron más de cien años después de su descripción clínica para que mediante el desarrollo de diferentes ciencias fuese identificado y clonado el gen FRDA.
4. En países capitalistas la medicina es hoy una mercancía y la genética un instrumento para la discriminación, mientras que la fortaleza científica de Cuba permite el desarrollo de un proyecto de investigación para el estudio de la Ataxia de Friedreich con notable impacto socio-económico y científico-técnico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Babcock M... [et al.]. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh 1p, a putative homolog of frataxin. **Science** (USA) 276:1709-1712, 1997.
2. Berciano J... [et al.]. Intronic GAA triplet repeat expansion in Friedreich's ataxia presenting with pure sensory ataxia. **J Neurol** (USA) 244:390-399, 1997.
3. Bidichandani SI... [et al.]. Very late onset FA despite large GAA triplet repeat expansions. **Arch neurol** (USA) 57:246-251, 2000.
4. Bulent K... [et al.]. Ataxia with vitamin E deficiency associated with deafness. **The Turkish Journal of Pediatrics** (Turquía) 50:471-475, 2008.
5. Campuzano V... [et al.]. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. **Hum Mol Genet** (USA) 6:1771-1780, 1997.
6. _____. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. **Science** (USA) 271:1423-1427, 1996.
7. Ciencia, Tecnología y Sociedad: proyecto Argo. **En su: Materiales para la educación CTS / Mariano Martín Gordillo**. La Habana; Universidad, 2001. p.64-101.
8. Cossee M... [et al.]. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutation. **Proc Natl Acad Sci** (USA) 94:7452-7457, 1997.
9. Cossee M... [et al.]. Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentations of compound heterozygotes. **Ann Neurol** (USA) 45:200-206, 1999.
10. Chamberlain S... [et al.]. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. **Nature** (USA) 334:248-250, 1988.

11. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich Ataxia: an overview. **J Med Genet** (USA) 37:1-8, 2000.
12. DeMichele G... [et al.]. Late onset Friedreich's disease: clinical features and mapping of mutation to the FRDA locus. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiat** (USA) 57:977-979, 1994.
13. Filla A... [et al.]. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. **Am J Hum Genet** (USA) 59:554-560, 1996.
14. Friedreich N. Uber ataxie mit besonderer berucksichtigung der hereditaren formen. **Virchow's Arch Pathol Anat** (Alemania)70:140-152, 1877.
15. Fujita R... [et al.]. Confirmation of linkage of Friedreich ataxia to chromosome 9 and identification of a new closely linked marker. **Genomics** (USA) 4:110-111, 1989.
16. Gates P... [et al.]. Friedreich's ataxia presenting as adult onset spastic paraparesis. **Neurogenetics** (USA) 1:297-299, 1998.
17. Gellera C... [et al.]. Frataxin gene point mutations in Italian Friedreich ataxia patients. **Neurogenetics** (USA) 8: 289-299, 2007.
18. Goncalves S... [et al.]. Deferiprone targets aconitase: Implication for Friedreich's ataxia treatment. **BMC Neurology** (USA) 8:20-24, 2008.
19. Hanna MG... [et al.]. Generalized chorea in two patients harboring the Friedreich's ataxia gene trinucleotide repeat expansion. **Mov. Disord** (USA) 13:339-340, 1998.
20. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. **Brain** (USA) 104: 589-620, 1981.
21. Harding AE. The Hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984. 340 p.
22. Hebert MD, Whittom AA. Gene-based approaches toward Friedreich ataxia therapeutics. **Cellular and Molecular Life Sciences** (USA) 64: 3034-3043, 2008.
23. Hewer RL. Study of fatal cases of FA. **Br Med J** (USA)3:649-652, 1968.
24. Monros E... [et al.]. Phenotype correlation and intergenerational dynamics of the Friedreich ataxia GAA trinucleotide repeat. **Am J Hum Genet** (USA) 61:101-110, 1997.
25. Montermini L... [et al.]. The Friedreich ataxia GAA triplet repeat: premutation and normal alleles. **Hum Mol Genet** (USA) 6:1261-1266, 1997.
26. Mueller RF, Young LD, Alon EH. Historia de la genética. Emery, 2002. 247p.
27. Pianese L... [et al.]. The effect of parental gender on the GAA dynamic mutation in the FRDA gene. **Am J Hum Genet** (USA) 60:460-463, 1997.
28. El Proceso tecnológico. Intervención y cambio tecnológico. **En su: Materiales para la educación CTS / Mariano Martín Gordillo.** La Habana; Universidad, 2001. [sin paginar].
29. Romero, RA. Tecnología y valor. [Documento en línea] <http://www.monografias.com> [Consultado: 20 mar. 2009].
30. Rotig A... [et al.]. Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. **Nat Genet** (USA) 17:215-217, 1997.

31. Sakamoto N... [et al.]. Sticky DNA: self-association properties of long GAA.TTC repeats in R.R.Y triplex structures from Friedreich's ataxia. **Mol Cell** (USA) 3:465-475, 1999.

DATOS DE LOS AUTORES

Nombre:

1. Dra. Tania Cruz Mariño. Profesor Asistente.. Centro Municipal de Genética de Holguín. Calle Coliseo Esquina Mártires. Holguín. Cuba.

2. Lic. José Luis Guisao Martínez. Profesor Instructor. Agencia de Viajes Gaviotatours. Guardalavaca. Holguín.

3. Lic. Yanetza González Zaldivar. Investigador Agregado.

Correo:

1. taniacmarin@infomed.sld.cu
3. yanetzag@ataxia.hlg.sld.cu

Centro de trabajo:

Centro para la Investigación y la Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH). Carretera Vía Habana, Km 51/2 Reparto Edecio Pérez, Holguín.