

una molécula con potencial terapéutico, que requiere de una mayor investigación, así como profundizar el efecto diferencial presentado de acuerdo con el tipo de fibra muscular y las vías por las que puede regularse esta respuesta.

29 La exposición prenatal y postnatal a plomo produce un aumento en los marcadores cerebrales de apoptosis y cambios en la conducta motora (hiperactividad) en ratas expuestas al metal

Luis Camilo Ríos Castañeda,* Araceli Díaz Ruiz,† Iván Pérez Neri,*§ Jazmin Zetina†

* Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», México. † Laboratorio de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Manuel Velasco Suárez», México. § Síntesis de Evidencia.

Introducción: la exposición a plomo (Pb) puede afectar el neurodesarrollo de los recién nacidos, en especial el desarrollo del lenguaje y de la actividad motora. En México, la exposición a Pb es un problema de salud prevalente, por el uso de la loza vidriada a baja temperatura con Pb (LBVPb). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT 2020), la prevalencia de niveles altos de plomo en sangre de niños mexicanos es de 17.3%, identificándose como principal fuente el uso de LBVPb. Los alimentos en nuestro país frecuentemente están contaminados con Pb (Toxics 2024 12(5):318). **Objetivo:** caracterizar el efecto de la exposición a Pb, a través del uso de la LBVPb, sobre la función motora y la inducción de apoptosis cerebral, en ratas que recibieron el Pb en el agua de bebida, durante las etapas, prenatal, postnatal o ambas. **Material y métodos:** se usaron 12 ratas jóvenes adultas preñadas, de la cepa Wistar (250-300 g), asignadas a cuatro grupos experimentales, de acuerdo con un diseño factorial con dos factores. La fuente de exposición a Pb fue una limonada almacenada durante dos horas en una pieza cerámica de LBVPb. Grupo 1: control PreSinPb/PostSinPb, limonada como agua de bebida sin plomo en las etapas pre y postnatal del desarrollo; grupo 2: PreSinPb/PostConPb, limonada sin plomo en la etapa prenatal (durante 21 días) y limonada con plomo en la etapa posnatal (durante 30 días); grupo 3: PreConPb/PostSinPb; grupo 4: PreConPb/PostConPb. El contenido de Pb en el agua de bebida, sangre y tejido cerebral se analizó por espectrofotometría de absorción atómica. Después de la exposición hasta los 30 días postnatales, las crías se colocaron en un equipo Orto-Varimex para medir la actividad locomotriz espontánea y se sacrificaron enseguida para el análisis de plomo en sangre y tejido, así como para caracterizar la muerte celular por apoptosis evaluando la actividad de las caspasas 9 y 3. **Resultados:** se colectaron nueve piezas cerámicas nuevas, en los mercados de los estados de México, Michoacán, Morelos y Puebla. Los resultados se analizaron estadísticamente con la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de Mann-Whitney *post hoc*. Se encontraron concentraciones variables de Pb, en promedio de 360 ppm de plomo en la limonada. El tratamiento no afectó el peso corporal de los animales. Los grupos expuestos a Pb, en cualquiera de las combinaciones de tratamientos, mostraron concentraciones significativamente más altas que las del control no expuesto ($p < 0.05$), tanto en sangre como en tejido cerebral. La actividad caspasa-9 fue más alta en los grupos expuestos a plomo en comparación al grupo control, en tanto que la caspasa-3 sólo fue diferente en los grupos PreConPb/PostSinPb y PreConPb/PostConPb. ($p < 0.05$). Los animales expuestos a Pb mostraron un aumento en la actividad locomotriz espontánea, tanto en distancia recorrida como ambulatoria, en comparación con el control no expuesto ($p < 0.05$). **Conclusiones:** la exposición a Pb incrementó la apoptosis, en particular en los animales expuestos prenatalmente al metal. Es relevante que este aumento permanece, aunque la exposición haya cesado postnatalmente. Lo mismo ocurrió con la hiperactividad en

los animales expuestos a Pb, en concentraciones que simulan la exposición humana al metal por uso de LBVPb.

30 Identificación de factores asociados al RNA mutante de ATXN7: evidencia de la toxicidad mediada por RNA en la ataxia espinocerebelosa tipo 7

Rodolfo Daniel Ávila Avilés,* Oscar Hernández Hernández,† José Manuel Hernández Hernández§

* Centro de Investigación y Estudios Avanzados.

† Laboratorio de Medicina Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», México. § Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados, México.

Introducción: la ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7) es una enfermedad neurodegenerativa causada por la expansión de repeticiones CAG en el gen de la ataxina-7 (ATXN7), lo que resulta en agregados proteicos y disfunción celular. La ataxina-7, codificada por ATXN7, es clave en un complejo de remodelación de la cromatina. Aunque el papel de la ataxina-7 mutante en la patogénesis de SCA7 está claro, otros mecanismos fisiopatológicos no se han explorado. La evidencia sugiere que los mRNA con repeticiones CAG expansivas pueden ser tóxicos, formando agregados nucleares y secuestrando RNAs y proteínas, como en otras enfermedades de poliglutaminas. **Objetivo:** determinar el papel de la agregación del mRNA de ataxina-7 en un modelo de ataxia espinocerebelosa de tipo 7. **Material y métodos:** en este trabajo se utilizó la línea celular MIO-M1 SCA7, que expresa el mRNA-ATXN7 con expansiones de 10 y 64 repetidos CAG (10R y 64R). Para investigar los complejos asociados con el mRNA de ATXN7, se emplearon oligonucleótidos antisentido biotinilados dirigidos al mRNA de ATXN7, permitiendo la purificación de los complejos mRNA-proteína y un análisis proteómico basado en LC/MS-MS. Se observaron cambios en el empalme alternativo del exón 10 de SLC17A7, que codifica a VGLUT1, mediante PCR de punto final. Los efectos en la estructura y función de VGLUT1 tras la pérdida del exón 10 se evaluaron mediante simulaciones de dinámica molecular. Para determinar un posible aumento en la excitotoxicidad mediada por glutamato, se cuantificaron los niveles de glutamato extracelular e intracelular. Se realizó un análisis de RNA-seq para investigar los cambios en la expresión génica global inducidos por la expresión del mRNA-ATXN7 y se sobreexpresó SYT1 para determinar el efecto sobre la liberación de glutamato y su cuantificación. **Resultados:** para investigar los complejos moleculares asociados con el mRNA de ATXN7, utilizamos oligonucleótidos antisentido. El análisis LC/MS-MS identificó 155 proteínas asociadas diferencialmente. La validación reveló que hnRNPA2B1 se secuestra dentro de los agregados de mRNA-ATXN7-SCA7. Nuestro estudio mostró cambios en el empalme alternativo del exón 10 de SLC17A7 regulado por HNRNPA2B1, que codifica el transportador de glutamato VGLUT1. La sobreexpresión de mRNA de ATXN7 redujo la inclusión del exón 10, resultando en más SLC17A7 de longitud completa. Simulaciones de dinámica molecular mostraron una disminución en la afinidad entre VGLUT1 y el glutamato. Para evaluar la excitotoxicidad se cuantificaron los niveles de glutamato extracelular e intracelular, encontrando niveles reducidos y aumentados respectivamente. El RNA-seq reveló cambios en la expresión de genes en la vía de liberación vesicular mediada por el complejo SNARE, con una reducción en la expresión de SYT1. La sobreexpresión de SYT1 restableció la liberación de glutamato. **Conclusiones:** este estudio muestra que el mRNA mutante de ATXN7 en SCA7 no sólo forma agregados tóxicos, sino que también secuestra proteínas como hnRNPA2B1, alterando el empalme de SLC17A7. Esto afecta el transporte vesicular de glutamato, mediado por VGLUT1 y el complejo SNARE, alterando sus niveles y exacerbando la excitotoxicidad.