

Resumen:

La Ataxia de Friedreich (FRDA) es una enfermedad autosómica recesiva del sistema nervioso central y periférico que afecta a niños y adultos jóvenes. Esta neuropatía sensitiva está caracterizada por una degeneración primaria de las neuronas sensitivas largas del ganglio dorsal (DRG). En la mayoría de los pacientes con FRDA, la mutación consiste en una expansión homocigota del trinucleótido guanina-adenina-adenina (GAA) en el intrón 1 del gen que codifica para una proteína mitocondrial, la frataxina (FXN). La consecuencia de la mutación es la deficiencia de la frataxina, lo cual condiciona cambios en la fisiología mitocondrial y celular, teniendo como resultado una disfunción del metabolismo energético mitocondrial asociado con el incremento del estrés oxidativo en la célula y a una alteración de la homeostasis del calcio. Estos procesos están estrechamente relacionados con la regulación del citoesqueleto de actina, microtúbulos, y con el tráfico de vesículas. En este trabajo de tesis se demuestra cómo la estabilidad del citoesqueleto axonal de las neuronas sensitivas de dos modelos murinos YG8R e YG8sR están afectados debido a la falta de frataxina. Cambios en el citoesqueleto de actina y microtúbulos, unido al fallo en la señalización por Ca^{2+} provocan una alteración en la dinámica de la forma del cono de crecimiento, disminuyendo el crecimiento y la regeneración axonal y afectando a la guía axonal. Este estudio muestra cómo estos eventos conducen a la neurodegeneración en la ataxia de Friedreich.