

ESTANDARIZACIÓN DEL ANÁLISIS DE METILACIÓN CUANTITATIVA DE LOS PROMOTORES EN *TOR1A* Y *THAP1* E IDENTIFICACIÓN DE LA VARIANTE D216H COMO CAUSA DE PENETRANCIA INCOMPLETA EN DISTONÍA GENÉTICA

Rodríguez-Gutiérrez Alitzel¹ , Sánchez-Hernández Beatriz² , Ortega-Vázquez Alberto¹ , López-López Marisol¹ ,
Monroy-Jaramillo Nancy³ , Ramírez-García Miguel Ángel³ 

1. Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Xochimilco; 2. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición, Salvador Zubirán; 3. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez

recibido: 17-05-2023 aceptado: 03-07-2023 publicado: 21-11-2023

Objetivo: Estandarizar la metilación cuantitativa de las regiones promotoras de los genes *TOR1A* y *THAP1* y la genotipificación de la variante común *TOR1A*_rs1801968 (p.D216H) en una muestra de pacientes con distonía genética por la variante *TOR1A*_delGAG, portadores asintomáticos y controles sanos para analizar si son factores causales de la penetrancia incompleta en distonía genética.

Antecedentes: La mayoría de casos de distonía generalizada de inicio temprano, asociada a *DYT-TOR1A*, se deben a la delección del triplete GAG en el exón 5 del gen. Sin embargo, no todos los portadores de esta variante manifiestan la enfermedad, ya que presentan penetrancia incompleta ($\approx 30\%$). Se han postulado diversos factores causales incluyendo a la variante *TOR1A*_rs1801968 (p.D216H), donde el alelo D en cis se relaciona con distonía y el alelo H en trans, como un factor protector. Además, *DYT-THAP1* regula la expresión de *TOR1A*; por lo que, algunos mecanismos epigenéticos en ambos promotores podrían ser factores adicionales.

Número protocolo INNN_161/22

Métodos: Siguiendo todas las consideraciones éticas, se diseñaron 3 pares de oligonucleótidos y sondas específicas para amplificar y secuenciar las regiones promotoras de *TOR1A* y *THAP1* con el programa PyroMark v2.0 (QIAGEN). El ADN extraído de muestras de sangre periférica, fue tratado con NaHSO₃, se amplificó y secuenció por pirosecuenciación. La variante *TOR1A*_rs1801968 se genotipó por discriminación alélica en equipo QUANT Studio. El análisis estadístico incluyó la diferencia de medianas en los niveles de metilación y prueba exacta de Fisher para proporción de genotipos entre grupos.

Resultados: En 12 pacientes vs. 16 controles pareados no se identificaron diferencias significativas entre el porcentaje de metilación de los promotores analizados mediante dos sondas, ni en la frecuencia de la variante. Queda pendiente el análisis de una segunda región en el promotor de *TOR1A*, la inclusión de información clínica e incrementar el tamaño de la muestra, incluyendo al grupo de portadores asintomáticos.

Conclusiones: Se estandarizaron satisfactoriamente la metilación cuantitativa de los promotores *TOR1A/THAP1* y el genotipado de la variante de riesgo, lo cual permitirá explorar su relación con la penetrancia en la distonía genética y ayudar a mejorar el asesoramiento genético para esta patología.

Palabras claves: *Distonía, penetrancia incompleta, TOR1A, THAP1 y metilación cuantitativa*

Fuentes de financiamiento: Esta investigación fue financiada con el proyecto no. 34605034 y con la Convocatoria para el Desarrollo Académico 2023, fortalecimiento de la Investigación #F134; de la UAM-X.

