



## Neurology perspectives



### 23259 - EXPLORANDO EL PAPEL DE LAS REPETICIONES CAG EN LOS GENES HTT, ATXN1 Y ATXN2 EN LA ARQUITECTURA GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS MENTALES: ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO BIPOLAR

Pérez Oliveira, S.<sup>1</sup>; Fernández Álvarez, O.<sup>2</sup>; Vázquez Coto, D.<sup>1</sup>; Menéndez González, M.<sup>3</sup>; Blázquez Estrada, M.<sup>3</sup>; Álvarez Marcos, N.<sup>4</sup>; Sierra, P.<sup>5</sup>; Safont, G.<sup>6</sup>; Arranz, B.<sup>7</sup>; García Portilla, P.<sup>8</sup>; Álvarez, V.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Hospital Universitario Central de Asturias; <sup>2</sup>Laboratorio de Genética Molecular. Asociación Parkinson Asturias; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación del Principado de Asturias; <sup>4</sup>Servicio de Genética. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias; <sup>5</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari i Politècnic La Fe; <sup>6</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Mútua de Terrassa; <sup>7</sup>CIBERSAM. Parc Sanitari Sant Joan de Déu; <sup>8</sup>Servicio de Psiquiatría. Universidad de Oviedo; <sup>9</sup>Servicio de Genética. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación del Principado de Asturias.

#### Resumen

**Objetivos:** Explorar el papel de las repeticiones CAG en los genes HTT, ATXN1 y ATXN2 como modificadores del riesgo, la progresión clínica y el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia (SCH) y trastorno bipolar (TBP).

**Material y métodos:** Se analizaron 1.634 individuos: 234 con SCH, 330 con TBP y 1.070 controles. Se genotiparon los alelos CAG en los genes HTT, ATXN1 y ATXN2 mediante PCR fluorescente y electroforesis capilar. Se definieron alelos intermedios (IA) y se realizaron comparaciones entre grupos clínicos, análisis de regresión logística, modelos lineales y de supervivencia, y enriquecimiento funcional con Enrichr-KG.

**Resultados:** Los alelos intermedios en HTT y ATXN1 fueron más frecuentes en pacientes con TBP que en controles ( $p = 0,038$  y  $p = 0,033$ ). En pacientes con TBP, la presencia de alelos intermedios en ATXN2 se asoció con una menor duración de enfermedad ( $p = 0,005$ ) y con tendencia a mayor edad de inicio. El deterioro cognitivo en TBP se asoció con mayor número de repeticiones CAG en HTT y ATXN2. Los portadores de IA en ATXN1 presentaron mayor frecuencia de deterioro cognitivo ( $p = 0,026$ ). El análisis multivariante confirmó la relevancia de los alelos intermedios en ATXN1 y ATXN2 como predictores de diagnóstico y progresión clínica. El análisis funcional reveló una convergencia entre estos genes y rutas sinápticas y de regulación del ARN implicadas en trastornos neuropsiquiátricos.

**Conclusión:** Los alelos intermedios en HTT, ATXN1 y ATXN2 podrían actuar como modificadores genéticos en SCH y TBP, influyendo en el riesgo, la edad de inicio, el deterioro cognitivo y la progresión clínica.