



Perfil Genético

Parkinson

Perfil Genético Parkinson

Objeto

Analizar las variantes genéticas localizadas en 21 genes relacionados con el riesgo heredado de desarrollar la enfermedad de Parkinson.

Método

Obtención del ADN mediante purificación con columnas QIAamp DNA Blood Mini kit (QIAGEN). Cuantificación del ADN por espectrofotometría, en un Biofotómetro, a través de la medida de la absorbancia a una longitud de onda de 260nm. Amplificación por RT-PCR mediante sondas TaqMan en OpenArray 12K Flex (Thermo Fisher Scientific) en 21 genes relacionados con el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson.

Resultado

LZTS3	leucine zipper tumor suppressor family member 3	FEN1	ACT1	rs55785911	0,66 (T)	T>C	FREC1	r1	
La variante rs55785911*A en el gen LZTS3 se relaciona con riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson.									
MAPT	microtubule associated protein tau	FEN1	ACT1	rs17649553	0,23 (T)	C>T	FREC1	r1	
Las mutaciones del gen MAPT se asocian con varios trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.									
MCCC1	methylcrotonoyl-CoA carboxylase 1	FEN1	ACT1	rs12637471	0,17 (A)	G>A	FREC1	r1	
La variante rs12637471*T en el gen MCCC1 se relaciona con un riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson.									
NUCKS1	nuclear casein kinase and cyclin dependent kinase substrate 1	FEN1	ACT1	rs823118	0,54 (T)	C>T	FREC1	r1	
La variante rs823118*A en el gen NUCKS1 se relaciona con un riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson.									
RIT2	ras like without CAAX 2	FEN1	ACT1	rs12456492	0,69 (T)	T>C	FREC1	r1	
La variante rs12456492*A en el gen RIT2 se relaciona con un riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson.									
SIPA1L2	signal induced proliferation associated 1 like 2	FEN1	ACT1	rs10797576	0,14 (A)	G>A	FREC1	r1	
La variante rs10797576*T en el gen SIPA1L2 se relaciona con un riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson.									
SNCA	synuclein alpha	FEN1	ACT1	rs356182	0,63 (A)	A>G	FREC1	r1	
La variante rs356182*G está relacionada con riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson.									
TMEM175	transmembrane protein 175	FEN1	ACT1	rs34311866	0,15 (T)	C>T	FREC1	r1	
La variante rs34311866*T en el gen TMEM175 se relaciona con un riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson.									
USP25	ubiquitin specific peptidase 25	FEN1	ACT1	rs2823357	0,37 (A)	A>G	FREC1	r1	
La variante rs2823357*A en el gen USP25 se relaciona con un riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson.									
VPS13C	vacuolar protein sorting 13 homolog C	FEN1	ACT1	rs2414739	0,73 (A)	A>G	FREC1	r1	
La variante rs2414739*A en el gen VPS13C se relaciona con un riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson.									



Consejo genético

El perfil genético del paciente muestra alteraciones en X de los 21 genes (X%) analizados, lo que le confiere un riesgo ALTO de desarrollo de enfermedad de Parkinson.

Médico Solicitante:
Dr. RAMÓN CACABELOS GARCÍA
Col. 7699

Elaborado por:
XXX XXX
Col. 20745-x
Fecha: 09/08/2024



Genes analizados

ACMSD aminocarboxymuconate semialdehyde decarboxylase

GEN ID: 130013 OMIM: 608889 LOCUS: 2q21.3 dbSNP: rs6430538 POLIMORFISMO: g.134782397C>T

ACMSD es una enzima clave en la descomposición del triptófano y está relacionada con la producción de ácido quinolínico, neurotoxina con propiedades excitóxicas e inflamatorias. ACMSD convierte el alfa-amino-beta-carboxi-muconato-epsilon-semialdehído (ACMS) en un catabolito benigno impidiendo la acumulación de quinolato tóxico.

ASH1L ASH1 like histone lysine methyltransferase

GEN ID: 55870 OMIM: 607999 LOCUS: 1q22 dbSNP: rs71628662 POLIMORFISMO: c.943+5258A>G

El gen ASH1L codifica una histona metiltransferasa involucrada en la modificación epigenética de la cromatina. Se asocia con la región transcrita de genes importantes en el desarrollo, incluidos los genes homeobox (HOX). ASH1L cataliza la metilación de H3K36 y desempeña funciones importantes en el desarrollo.

BCKDK branched chain ketoacid dehydrogenase kinase

GEN ID: 10295 OMIM: 614901 LOCUS: 16p11.2 dbSNP: rs14235 POLIMORFISMO: c.615G>A; p.Thr205

El complejo alfa-cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada (BCKD) es un importante regulador de las vías catabólicas de valina, leucina e isoleucina. La proteína codificada por este gen se encuentra en la mitocondria, donde fosforila e inactiva la BCKD.

BST1 bone marrow stromal cell antigen 1

GEN ID: 683 OMIM: 600387 LOCUS: 4p15.32 dbSNP: rs11724635 POLIMORFISMO: c.852-575C>A

El antígeno BST1 facilita el crecimiento de las células pre-B y presenta una similitud de secuencia del 33% con CD38. La expresión de BST1 se potencia en las líneas celulares del estroma de la médula ósea derivadas de pacientes con artritis reumatoide. Las anomalías policlonales de las células B en la artritis reumatoide pueden atribuirse, al menos en parte, a la sobreexpresión de BST1 en la población de células estromales.

CCDC62 coiled-coil domain containing 62

GEN ID: 84660 OMIM: 613481 LOCUS: 12q24.31 dbSNP: rs11060180 POLIMORFISMO: c.2001+5620A>G

ERAP75 es un coactivador ER-alfa en células estromales de próstata. Los estrógenos, en combinación con los andrógenos, desempeñan funciones críticas en la carcinogénesis de la próstata. ERAP75 interactúa con ER-alfa (ESR1) y el análisis de mutación revela que el primer motivo LxxLL de ERAP75 es necesario para la interacción. La interacción entre ER-alfa y ERAP75 es inducida por 17-beta-estradiol (E2), y la adición de ERAP75 permite un aumento dependiente de la dosis en la transactivación de ER-alfa inducida por E2 en células transfectadas de estroma de próstata y COS-1.

FAM47E family with sequence similarity 47 member E

GEN ID: 100129583 OMIM: ... LOCUS: 4q21.1 dbSNP: rs6812193 POLIMORFISMO: c.577-236C>T

...

GCH1 GTP cyclohydrolase 1

GEN ID: 2643 OMIM: 600225 LOCUS: 14q22.2 dbSNP: rs11158026 POLIMORFISMO: c.344-16715G>A

GCH1 codifica un miembro de la familia de las ciclohidrolasas GTP que limitan la velocidad en la biosíntesis de tetrahidrobiopterina (BH4), cofactor esencial requerido por las hidroxilasas de aminoácidos aromáticos, así como las sintetasas de óxido nítrico. Variaciones en este gen se asocian con hipoperfamilalaninemia maligna, distonía dopa-sensible y riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson.

GPNMB glycoprotein nmb

GEN ID: 10457 OMIM: 604368 LOCUS: 7p15.3 dbSNP: rs199347 POLIMORFISMO: c.224-42A>G

La proteína codificada por este gen es una glucoproteína transmembrana de tipo I que muestra homología con el precursor pMEL17, una proteína específica de melanocitos. GPNMB muestra la expresión en las líneas celulares y los xenoinjertos de melanoma humano metastásico, pero no muestra la expresión en las líneas celulares altamente metastásicas. GPNMB puede estar involucrado en el retraso del crecimiento y la reducción del potencial metastásico.

HLADQB1 major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1

GEN ID: 3119 OMIM: 604305 LOCUS: 6p21.32 dbSNP: rs9275326 POLIMORFISMO: g.4112209C>T

HLA-DQB1 pertenece a los parálogos de cadena beta del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) clase II. Desempeña un papel central en el sistema inmunológico al presentar péptidos derivados de proteínas extracelulares. Esta molécula de clase II es un heterodímero que consiste en una cadena alfa (DQA) y una cadena beta (DQB), ambas ancladas en la membrana. Desempeña un papel central en el sistema inmunológico al presentar péptidos derivados de proteínas extracelulares. Las moléculas de clase II se expresan en células presentadoras de antígeno (APC: linfocitos B, células dendríticas, macrófagos). La cadena beta es de aproximadamente 26-28 kDa y contiene seis exones. El exón 1 codifica el péptido líder, los exones 2 y 3 codifican los dos dominios extracelulares, el exón 4 codifica el dominio transmembrana y el exón 5 codifica la cola citoplásica. Dentro de la molécula DQ, tanto la cadena alfa como la cadena beta contienen los polimorfismos que especifican las especificidades de unión al péptido, lo que da como resultado hasta cuatro moléculas diferentes. La tipificación de estos polimorfismos se realiza de forma rutinaria para el trasplante de médula ósea.

ITGA8 integrin subunit alpha 8

GEN ID: 8516 OMIM: 604063 LOCUS: 10p13 dbSNP: rs7077361 POLIMORFISMO: c.2938-132A>G

Las integrinas son proteínas receptoras transmembrana heterodiméricas que median en numerosos procesos celulares, incluida la adhesión celular, el reordenamiento del citoesqueleto y la activación de las vías de señalización celular. Las integrinas están compuestas de subunidades alfa y beta. Este gen codifica la subunidad alfa 8 de la proteína integrina heterodimérica alfa8beta1. La proteína codificada es una proteína de membrana de tipo 1 de un solo paso que contiene múltiples repeticiones de FG-GAP. Se prevé que esta repetición se pliegue en una estructura de hélice beta. Este gen regula el reclutamiento de células mesenquimales en estructuras epiteliales, media las interacciones entre células y regula el crecimiento de neuritas de las neuronas sensoriales y motoras. La proteína integrina alfa8beta1 desempeña un papel importante en la curación de heridas y en la organogénesis. Las mutaciones en este gen se han asociado con hipodisplasia renal/aplasia-1 (RHDA1) y con varios modelos animales de enfermedad renal crónica.

LRRK2 leucine rich repeat kinase 2
GEN ID: 120892 **OMIM:** 609007

LOCUS: 12q12

dbSNP: rs7077361
rs35801418
rs35870237

POLIMORFISMO: c.2938-132A>G
c.6055G>A; p.G2019S
c.6059T>C; p.I2020T

Este gen pertenece a la familia de las quinasas con dominios ricos en leucina. Codifica para una proteína que añade un grupo fosfato a otras proteínas como consecuencia de un estímulo determinado. La función de la proteína está relacionada con interacciones proteína-proteína, el mantenimiento neuronal y la regulación de la supervivencia neuronal.

LZTS3 leucine zipper tumor suppressor family member 3
GEN ID: 9762 **OMIM:** 610484

LOCUS: 20p13

dbSNP: rs55785911

POLIMORFISMO: c.-243+598C>T

Codifica para una proteína rica en leucina y asociada a sinapsis predicha a partir de la secuencia de este locus que interactúa a través de su dominio PDZ con otras proteínas sinápticas. También conocida como PROSAP1P1 o KIAA0552, presenta un dominio PDZ que se une al dominio PDZ de PROSAP2. Ensayos en homogenados de cerebro de rata confirman la interacción Prosapip1-Prosap2. Prosapip1 forma homodímeros y heteromultímeros con PSD-Zip70 (LZTS1), y ambas proteínas reclutan SPAR (SIPA1L1) a las sinapsis.

MAPT microtubule associated protein tau
GEN ID: 4137 **OMIM:** 157140

LOCUS: 17q21.31

dbSNP: rs17649553

POLIMORFISMO: c.-18+22596C>T

Este gen codifica la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT) cuya transcripción experimenta un empalme alternativo regulado complejo, que da lugar a varias especies de mRNA. Los transcritos de MAPT se expresan diferencialmente en el sistema nervioso, dependiendo de la etapa de maduración neuronal y el tipo de neurona. Las mutaciones del gen MAPT se asocian con varios trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la demencia frontotemporal, la degeneración cortico-basal, la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Parkinson.

MCCC1 methylcrotonoyl-CoA carboxylase 1
GEN ID: 56922 **OMIM:** 609010

LOCUS: 3q27.1

dbSNP: rs12637471

POLIMORFISMO: c.756+764C>T

Este gen codifica la subunidad grande de la 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa. Esta enzima funciona como un heterodímero y cataliza la carboxilación de 3-metilcrotonil-CoA para formar 3-metilglutaconil-CoA. Las mutaciones en este gen están asociadas con la 3-metilcrotonilglicinuria, un trastorno autosómico recesivo del catabolismo por leucina.

NUCKS1 nuclear casein kinase and cyclin dependent kinase substrate 1
GEN ID: 64710 **OMIM:** 611912

LOCUS: 1q32.1

dbSNP: rs823118

POLIMORFISMO: g.801G>A

Este gen codifica una proteína nuclear que está altamente conservada en vertebrados. Las regiones conservadas de la proteína contienen varios sitios de fosforilación de consenso para la caseína quinasa II y las quinasas dependientes de ciclina, dos señales de localización nuclear putativas y un dominio básico de unión al ADN. Se fosforila in vivo por Cdk1 durante la mitosis del ciclo celular.

RIT2 ras like without CAAX 2
GEN ID: 6014 **OMIM:** 609592

LOCUS: 18q12.3

dbSNP: rs12456492

POLIMORFISMO: c.103+22002T>C

Las proteínas recombinantes RIT y RIN se unen a GTP y muestran actividad GTPasa intrínseca. La actividad de RIT y RIN es significativamente diferente de la mayoría de las GTPasas relacionadas con RAS, y las tasas de disociación de GTP son de 5 a 10 veces más rápidas que la mayoría de las GTPasas similares a RAS. El análisis de la levadura 2 híbrida muestra que RIT y RIN interactúan con las proteínas de unión a RAS RALGDS, RLF y AF6 (MLLT4), pero no con quinasas RAF (por ejemplo, RAF1), RIN1, o la subunidad p110 de PI3K. RIT y RIN regulan vías de señalización y procesos celulares distintos de los controlados por RAS.

SIPA1L2 signal induced proliferation associated 1 like 2
GEN ID: 57568 **OMIM:** 611609

LOCUS: 1q42.2

dbSNP: rs10797576

POLIMORFISMO: c.-269-13257G>A

SIPA1L2 codifica para un miembro de la familia de inductores de proliferación celular SIPA1. Los miembros de esta familia contienen un dominio de activación de GTPasa, un dominio PDZ y un dominio de bobina enrollada C-terminal con una cremallera de leucina. La proteína deducida de 1514 aminoácidos comparte una similitud significativa con SIPA1L1. Por RT-PCR ELISA se detectó una expresión moderada en todos los tejidos adultos y fetales y en regiones específicas del cerebro de adultos examinados.

SNCA synuclein alpha
GEN ID: 6622 **OMIM:** 163890

LOCUS: 4q22.1

dbSNP: rs356182

POLIMORFISMO: g.89704960G>A

La alfa-sinucleína es un miembro de la familia de la sinucleína, que también incluye la sinucleína beta y gamma. Las sinucleínas se expresan abundantemente en el cerebro y la alfa y beta-sinucleína inhiben selectivamente la fosfolipasa D2. SNCA puede servir para integrar la señalización presináptica y el tráfico de membrana. Los defectos en SNCA se han implicado en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Los péptidos SNCA son un componente importante de las placas amiloides en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

TMEM175 transmembrane protein 175
GEN ID: 84286 **OMIM:** 616660

LOCUS: 4p16.3

dbSNP: rs34311866

POLIMORFISMO: c.830T>C, p.M311T

TMEM175 codifica para la proteína transmembrana 175, un canal lisosomal de K+ crítico para la patogénesis de la enfermedad de Parkinson al alterar la función lisosomal y mitocondrial.

USP25 ubiquitin specific peptidase 25
GEN ID: 29761 **OMIM:** 604736

LOCUS: 21q21.1

dbSNP: rs2823357

POLIMORFISMO: g.15542586G>A

USP25 codifica para una proteasa específica de ubiquitina, proteína que participa en la regulación de la degradación de proteínas intracelulares, la regulación del ciclo celular y la respuesta al estrés. La ubiquitina es una proteína de 76 aminoácidos altamente conservada que se libera de las proteínas degradadas al desensamblar las cadenas de poliubiquitina, que está mediada por las proteasas específicas de la ubiquitina (PSU), como la USP25.

VPS13C vacuolar protein sorting 13 homolog C
GEN ID: 54832 **OMIM:** 608879

LOCUS: 15q22.2

dbSNP: rs2414739

POLIMORFISMO: g.61994134G>A

VPS13C codifica para un miembro de la familia de clasificadores de proteínas vacuolares. Los modelos "knockdown" de VPS13C dan como resultado la redistribución perinuclear de las mitocondrias y la fragmentación mitocondrial y se asocian con una disminución del potencial transmembrana mitocondrial. El silenciamiento de VPS13C favorece la mitofagia mediada por PINK1 y parkina en respuesta al daño mitocondrial.

Referencias

- Cacabelos R. 2012. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing ed., Corunna, Spain.
- Carril JC, Cacabelos R. Genetic Risk Factors in Cerebrovascular Disorders and Cognitive Deterioration. *Curr Genomics*. 2017 Oct;18(5):416-429. doi: 10.2174/138920291866170426165226.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neurosci Lett*. 2020 May 1;726:133807. doi: 10.1016/j.neulet.2018.09.018.
- Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, DeStefano AL, Kara E, Bras J, Sharma M, Schulte C, Keller MF, Arepalli S, Letson C, Edsall C, Stefansson H, Liu X, Pliner H, Lee JH, Cheng R; International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); Parkinson's Study Group (PSG) Parkinson's Research: The Organized GENetics Initiative (PROGENI); 23andMe; GenePD; NeuroGenetics Research Consortium (NGRC); Hussman Institute of Human Genomics (HIHG); Ashkenazi Jewish Dataset Investigator; Cohorts for Health and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE); North American Brain Expression Consortium (NABEC); United Kingdom Brain Expression Consortium (UKBEC); Greek Parkinson's Disease Consortium; Alzheimer Genetic Analysis Group; Ikram MA, Ioannidis JP, Hadjigeorgiou GM, Bis JC, Martinez M, Perlmutter JS, Goate A, Marder K, Fiske B, Sutherland M, Xiromerisiou G, Myers RH, Clark LN, Stefansson K, Hardy JA, Heutink P, Chen H, Wood NW, Houlden H, Payami H, Brice A, Scott WK, Gasser T, Bertram L, Eriksson N, Foroud T, Singleton AB. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2014 Sep;46(9):989-93. doi: 10.1038/ng.3043.
- Zhichun Chen, Bin Wu, Guanglu Li, Liche Zhou, Lina Zhang, Jun Liu. BCKDK rs14235 A allele is associated with milder motor impairment and altered network topology in Parkinson's disease. *medRxiv* 2023.07.20.23292985; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.07.20.23292985>
- Li J, Luo J, Liu L, Fu H, Tang L. The association between CD157/BST1 polymorphisms and the susceptibility of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Apr 30;15:1089-1102. doi: 10.2147/NDT.S190935.
- Gail Chan, PhD, Charles C. White, PhD, Phoebe A. Winn, BA, Maria Cimpean, BA, Joseph M. Replogle, BA, Laura R. Glick, BA, Nicole E. Cuerdon, BS, et al. Trans-pQTL study identifies immune crosstalk between Parkinson and Alzheimer loci. *Neurology Genetics*. 2016 .<https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000090>
- Huo, Q., Li, T., Zhao, P. et al. Association between rs6812193 polymorphism and sporadic Parkinson's disease susceptibility. *Neurol Sci* 36, 1479–1481 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2186-1>
- Joseph Webb, Auriel A. Willette. Aging modifies the effect of GCH1 RS11158026 on DAT uptake and Parkinson's disease clinical severity. *Neurobiology of Aging*. Volume 50.2017. Pages 39-46, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.10.006>.
- Diaz-Ortiz ME, Seo Y, Posavi M, Carceles Cordon M, Clark E, Jain N, Charan R, Gallagher MD, Unger TL, Amari N, Skrinak RT, Davila-Rivera R, Brody EM, Han N, Zack R, Van Deerlin VM, Tropea TF, Luk KC, Lee EB, Weintraub D, Chen-Plotkin AS. GPNMB confers risk for Parkinson's disease through interaction with α -synuclein. *Science*. 2022 Aug 19;377(6608):eabk0637. doi: 10.1126/science.abk0637.

Prevención de enfermedades complejas

- La susceptibilidad genética es la probabilidad de un individuo de desarrollar una determinada enfermedad como resultante de su perfil genético y de los factores externos condicionantes.
- Las pruebas genéticas de enfermedades complejas determinan la susceptibilidad, de un individuo de padecer una enfermedad. Por lo tanto, el resultado de las pruebas sólo indica que una persona puede tener mayor probabilidad que la mayoría de la gente de padecer una enfermedad particular, pero no significa que la vaya a padecer, puesto que ese riesgo se ve condicionado por otras variables.
- El diseño de una estrategia médica personalizada basada en un determinado perfil genético que adecuará los factores externos condicionantes como la dieta y el estilo de vida (ejercicio, consumo de alcohol, consumo de tabaco, etc.) además del tratamiento farmacológico y el uso de nutracéuticos o alimentos funcionales, para poder intervenir en la susceptibilidad de un individuo para el desarrollo de una determinada enfermedad.

Enfermedad de Parkinson

El Parkinsonismo se define como un estado clínico caracterizado por temblor, rigidez muscular y enlentecimiento de los movimientos voluntarios (bradicinesia). La forma más común de parkinsonismo es la Enfermedad de Parkinson. La presencia de manifestaciones psiquiátricas, como depresión y alucinaciones visuales, son comunes pero no están presentes invariablemente. Un 20% de los casos de enfermedad de Parkinson evolucionan a una demencia.

La enfermedad de Parkinson idiopática es la segunda causa más común de enfermedad neurodegenerativa después de la enfermedad de Alzheimer. Su sustrato neuropatológico es la degeneración de las neuronas dopamínergicas de la substantia nigra. Los hallazgos neuropatológicos característicos de la enfermedad de Parkinson son la degeneración selectiva de las neuronas dopamínergicas de la pars compacta de la substantia nigra y la formación de inclusiones fibrilares citoplasmáticas llamadas cuerpos de Lewy. Los cuerpos de Lewy también se encuentran en otras localizaciones tales como el nucleus basalis de Meynert, el núcleo dorsal motor del vago, hipotálamo y locus coeruleus. Con técnicas de inmunohistoquímica empleando anticuerpos monoclonales contra α -sinucleína se ha podido demostrar la presencia de esta proteína en ellos.

La incidencia de la enfermedad de Parkinson se sitúa entre 16-19/100.000 habitantes año. En la mayoría de los estudios, el pico de incidencia se sitúa entre los 70-79 años y la media de edad de inicio de los síntomas entre los 60-65 años.