



UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

TRABAJO DE TITULACIÓN

**Modalidad Publicaciones Científicas/Capítulo de
Libro**

Tema:

Detección de Variantes del gen LRRK2 en pacientes con enfermedad de Parkinson

Autor:

Raúl Ricardo Calderón Palma

Tutor:

Mgs. Rosario Andrea Erazo Cedeño

Periodo 2026-1

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

El estudiante Raúl Ricardo Calderón Palma, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación: “Detección de Variantes del gen LRRK2 en pacientes con enfermedad de Parkinson“, modalidad de trabajo de integración curricular publicaciones científicas/capítulo de libro, de conformidad con el Art. 114 del Código orgánico de la economía social de los conocimientos, creatividad e innovación, concedo a favor de la Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí, licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de esta producción, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizamos a la Uleam de Manta, para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de titulación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

El autor declara que este informe objeto de la presente autorización, es original en su forma de expresión y no infringe el derecho del autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Uleam.

AUTOR:



Raúl Ricardo Calderón Palma

CI. 1316217809

CERTIFICADO TUTOR

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutora de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante Calderon Palma Raúl Ricardo, legalmente matriculado en la carrera de Laboratorio Clínico, período académico 2026-1, cumpliendo el total de 384 horas, cuyo tema del proyecto es "Detección de variantes del gen LRRK2 en pacientes con enfermedad de Parkinson".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Lugar, 24 de julio de 2026.

Lo certifico,


 Msc. Andrea Erazo Cedeño
 Docente Tutora
 Área: Salud-Laboratorio Clínico

CERTIFICADO ANTIPLAGIO



Certificado de análisis

Compilatio Magister+ | ULEAM-ECU

Detección de Variantes del gen LRRK2 en pacientes con enfermedad de Parkinson

ID : a4fd5e293b37c6c4d1d20d14985c6d65e2e0b1b8



7%

Textos sospechosos

Nombre del fichero : Detección de Variantes del gen LRRK2 en pacientes con enfermedad de Parkinson .txt

Tamaño del archivo original : 889,55 kB

Número de palabras : 3455

Depositante : ROSARIO ANDREA ERAZO CEDEÑO

Fecha de depósito : 24 de julio de 2026

Tipo de carga : interface

fecha de fin de análisis : 24 de julio de 2026

Dedicatoria

A Dios, por ser mi guía constante, la fuente inagotable de fortaleza en los momentos de incertidumbre y la luz que iluminó cada paso de este camino académico. Gracias por concederme la salud, la sabiduría y la perseverancia necesarias para culminar con éxito esta importante etapa de mi vida.

A mi madre, por su amor incondicional, sus sacrificios silenciosos y su fe inquebrantable en mí; eres el pilar fundamental de todo lo que soy y lo que logro. A mi hermana, por su compañía, sus palabras de aliento en los momentos de cansancio y por ser mi cómplice en cada etapa de este proceso, porque este logro es tan suyo como mío.

A toda mi familia, por su apoyo constante. De manera muy especial, a mi abuela Cecilia, por su apoyo y cariño infinito que siempre me reconforta; y a mi tío Peter, por su respaldo e incondicionalidad en todo momento. Asimismo, guardo un lugar muy especial para mis mascotas, quienes, con su presencia silenciosa, su fidelidad y su alegría hicieron más ligeras las largas noches y horas de estudio.

Finalmente, expreso mi sincero agradecimiento a mis docentes de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí (ULEAM), por compartir con generosidad sus conocimientos, su experiencia y su vocación de enseñanza, guiándome con rigor académico para convertirme en el profesional que soy hoy.

Agradecimiento

A Dios, por ser el cimiento de mi vida, por otorgarme la salud, la sabiduría y la templanza necesarias para superar cada reto y por guiar cada uno de mis pasos hasta alcanzar esta meta.

A mi madre, Teresa, por su amor incondicional, su entrega absoluta y por ser el motor de todos mis esfuerzos. A mi hermana María, por su apoyo constante, sus palabras en los momentos clave y por ser una compañera incondicional en este trayecto.

A mi familia en general, por su respaldo permanente. De manera muy especial a mi abuela Cecilia y mi abuela Olga, por sus bendiciones y su amor infinito; a mi tío Peter y a mi cuñado David, por su apoyo constante y su confianza en mí; y a mi hermana menor, Sol, por ser una luz constante e inspiración. Asimismo, agradezco a mis mascotas, por su fidelidad y por acompañarme en las largas jornadas de trabajo.

A mi tutora, la Mgs. Andrea Erazo, por su valiosa guía, paciencia y rigor académico en el desarrollo de este proyecto. Mi reconocimiento también a mis profesores, el Mgs. Faryd Llerena y el Ing. Patricio Santana, por sus conocimientos compartidos y su constante orientación en las aulas.

A mis amigos Tadeo y Sammy, por estar siempre presentes, brindarme su apoyo incondicional y acompañarme dentro y fuera del ámbito académico.

A mis amigos de la universidad, Tifanny, Byron, Jessica, Emily, Fabiola y Mario, por las horas de estudio compartidas, el trabajo en equipo y por hacer de esta etapa universitaria una experiencia inolvidable.

A los licenciados del Hospital HRZ, con especial reconocimiento a los licenciados Juan, Jasmany, Walter, María Fernanda y Maluli, por abrirme las puertas, compartir su experiencia profesional y brindarme su valioso aprendizaje en la práctica diaria.

A los docentes en general y a la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí (ULEAM), por haberme brindado una formación académica de excelencia y las herramientas necesarias para mi desarrollo profesional.

Finalmente, a mí mismo, por la disciplina, la constancia y la resiliencia demostradas para no rendirme jamás, creer en mi potencial y transformar los esfuerzos en un logro concretado.

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN.	10
MATERIALES Y METODOS.	11
RESULTADOS.	12
Estructura y función del gen LRRK2	12
Principales variantes del gen LRRK2 asociadas a Parkinson.	13
Métodos moleculares para la detección de variantes.	15
DISCUSIÓN.	18
CONCLUSIÓN.....	19
REFERENCIAS.....	20

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Metodología	12
Ilustración 2 Estructura del gen LRRK2.....	13

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variantes del gen LRRK2	14
Tabla 2. Tecnicas moleculares de deteccion	15

Detección de Variantes del gen LRRK2 en pacientes con enfermedad de Parkinson

Detection of LRRK2 gene variants in patients with Parkinson's disease

Raúl Ricardo Caldeón Palma¹

¹ Ecuador, Manta. Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4615-5874>
.Correo: e1316217809@live.uleam.edu.ec

Rosario Andrea Erazo Cedeño²

² Ecuador, Manta. Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4296-349X>.
Correo: rosario.erazo@uleam.edu.ec

Faryd Javier Llerena Toro³

³ Ecuador, Manta. Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4625-0625> .
Correo: faryd.llerena@uleam.edu.ec

*** Autor para correspondencia:** e1316217809@live.uleam.edu.ec

RESUMEN

LRRK2 es uno de los genes más estudiados a nivel mundial en el ámbito de la enfermedad de Parkinson, donde sus variantes patogénicas son las principales causantes del desarrollo de la enfermedad, alterando actividades homeostáticas como la autofagia y transporte vesículas mediadas por el reconocimiento celular del gen, como también por hiperactividad del dominio quinasa causada por mutaciones como G2019S. El objetivo reforzar la detección de estas variantes a través del análisis de estas bibliografías, sistematizando la evidencia actual sobre el funcionamiento de LRRK2, sus mutaciones asociadas y la evolución de las técnicas empleadas para su identificación. Se realizó una búsqueda sistemática de fuentes de información científicas y verificadas en base de datos reconocidas (Google Scholar, MDPI, PubMed y NCBI), los cuales fueron sometidos a criterios de exclusión e inclusión para su selección final. Los resultados confirmaron que LRRK2 y sus variantes como G2019S, I2020T e R1441C/G, etc, cumplen un rol crítico en el estudio de la enfermedad de Parkinson y como este abarca varios mecanismos y vías en el desarrollo de la enfermedad. Se concluyó que LRRK2 necesita un estudio multidisciplinario donde el estudio de sus variantes a nivel molecular y su funcionamiento estructural deben converger para entender en totalidad el rol patogénico de LRRK2 y da paso a la enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson; LRRK2; ROC; COR; Actividad Quinasa; Autofagia; Neurodegeneración; Variantes estructurales.

Abstract

LRRK2 is one of the most widely studied genes worldwide in the field of Parkinson's disease, where its pathogenic variants are the primary causes of the disease's development, disrupting homeostatic processes such as autophagy and vesicular transport mediated by the gene's cell recognition, as well as through hyperactivity of the kinase domain caused by mutations such as G2019S. The objective is to strengthen the detection of these variants through an analysis of the literature, systematizing current evidence on the function of LRRK2, its associated mutations, and the evolution of the techniques used for their identification. A systematic search was conducted of scientific and verified information sources in recognized databases (Google Scholar, MDPI, PubMed, and NCBI), which were subjected to exclusion and inclusion criteria for final selection. The results confirmed that LRRK2 and its variants—such as G2019S, I2020T, and R1441C/G, among others—play a critical role in the study of Parkinson's disease and that this role encompasses various mechanisms and pathways in the disease's development. It was concluded that LRRK2 requires a multidisciplinary approach in which the study of its variants at the molecular level and its structural functioning must converge to fully understand the pathogenic role of LRRK2 and its contribution to the onset of Parkinson's disease.

Keywords: *Parkinson's disease; LRRK2; ROC; COR; kinase activity; autophagy; neurodegeneration; Structural variants.*

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de Parkinson se define como un síndrome clínico y trastorno neurodegenerativo generado por la destrucción de las neuronas dopaminérgicas, que se caracteriza por la aparición de bradicinesia (lentitud de movimiento) y temblores en reposo, rigidez muscular y en ciertos casos, se pueden presentar ambos. Solo el 3 al 5% de los casos son monogénicos, mientras que el porcentaje restante se da por una interacción entre factores ambientales y genéticos. A nivel epidemiológico, es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común del mundo, solo por debajo de Alzheimer, se estima que afecta a unos 6.1 millones de personas a nivel mundial, teniendo una incidencia de 8 a 18 por cada 100,000 personas- año.(1–3)

La enfermedad de Parkinson se considera un trastorno complejo y multifactorial, ya que resulta de interacciones entre la susceptibilidad genética, la exposición ambiental y el envejecimiento. La enfermedad de Parkinson puede presentarse de dos maneras, de forma esporádica, es decir, que se produce la enfermedad sin una herencia genética evidente o antecedentes familiares; de forma familiar, donde existe una herencia mendeliana que puede pasar la enfermedad en miembros y descendientes de una familia con antecedentes de la enfermedad; y, por último, de forma idiopática, donde no se define o se desconoce el origen de la enfermedad. Por otro lado, en el ámbito genético, aunque la mayoría de los casos son idiopáticos, del 10% al 15% de los casos son por antecedentes familiares de la enfermedad, producto de factores de riesgo poligénicos aun no definidos en su totalidad más que de un solo gen. Entre los principales genes asociados a la enfermedad de Parkinson encontramos genes de herencia autosómica dominante como SNCA y LRRK2, genes de herencia autosómica recesiva como PRKN y PINK1 y por riesgo a susceptibilidad genética se encuentran GBA1 y MAPT.(4–6)

El gen LRRK2 es considerado el factor de riesgo genético más importante en la enfermedad de Parkinson, este gen tiene un amplio campo de acción ya que puede presentarse en varios escenarios como de forma esporádica y familiar. De forma normal, LRRK2 posee múltiples dominios, siendo el más relevante una región quinasa y una región GTPasa, además de dominios de interacción con proteínas. Entre las principales variantes asociadas a LRRK2, la más destacada es la mutación p.G2019S, es la más frecuente y afecta al segmento activo del dominio quinasa, aumentando su actividad (hiperactividad quinasa); otras variantes encontradas en otros dominios del gen son p.R1441C, p.R1441G, p.Y1699C, p.I2020T, p.R1628P y p.G2385R. La variante p.G2019S presenta un riesgo 20 veces mayor de desarrollar la enfermedad, esta susceptibilidad aumenta con la edad, aumentando un 20% a los 50 años y un 80% a los 70 años, por otro lado, el fenotipo neuroquímico y clínico con variantes de LRRK2 es muy similar a la variante idiopática de la enfermedad, abriendo un campo de estudio en la historia natural de la enfermedad.(7)

El avance tecnológico de técnicas y métodos de detección de estas mutaciones también representa un faro que guía hacia donde se debe direccionar los estudios experimentales para entender del todo esta fisiopatología del gen mutado, desde comprender como se altera su estructura y funcionamiento con evidencia científica.(8)

En este sentido, el desarrollo y avance de técnicas moleculares para la detección e identificación de estas variantes, constituye una herramienta indispensable para profundizar en la fisiopatología del gen mutado y orientar la investigación clínica. Por todo ello, esta revisión tiene como objetivo reforzar la detección de estas variantes a través del análisis de estas bibliografías, sistematizando la evidencia actual sobre el funcionamiento de LRRK2, sus mutaciones asociadas y la evolución de las técnicas empleadas para su identificación.

MATERIALES Y METODOS.

La recopilación de información fue llevada a cabo en el año 2026, se realizó una búsqueda sistemática en Google Scholar, MDPI, PubMed y NCBI, mediante el uso de operadores booleanos (AND, OR), permitiendo el uso de terminología asociada a la enfermedad de Parkinson y al gen LRRK2 como: Parkinson's disease, LRRK2, ROC, COR, kinase activity, phosphorylation, autophagy y neurodegeneration.

Se incluyeron artículos enfocados en LRRK2, sus variantes genéticas, mutaciones, polimorfismos, así como estudios sobre la patogénesis asociados a este gen. También se incluyeron artículos sobre los dominios funcionales de LRRK2 y estudios epidemiológicos sobre este gen y sobre técnicas empleadas para su detección de variantes como G2019S, I2020T, etc. Se les dio prioridad a estudios con publicación en los últimos 5 años, a excepción de estudios anteriores a ese rango de tiempo que tengan información de alta relevancia para la revisión. Se excluyeron estudios publicados más de 10 años antes de la fecha de búsqueda, investigaciones sobre enfermedades neurodegenerativas distintas a la enfermedad de Parkinson sin un análisis específico relacionado a la misma y estudios donde el enfoque principal no sea el gen LRRK2 y sus variantes genéticas.

Dos investigadores recopilaron de forma independiente los artículos en un matriz bibliográfica donde se analizaron la antigüedad, resúmenes y fuentes, posteriormente se evaluó los artículos según los criterios de exclusión e inclusión para determinar los artículos usados para la redacción de la revisión.

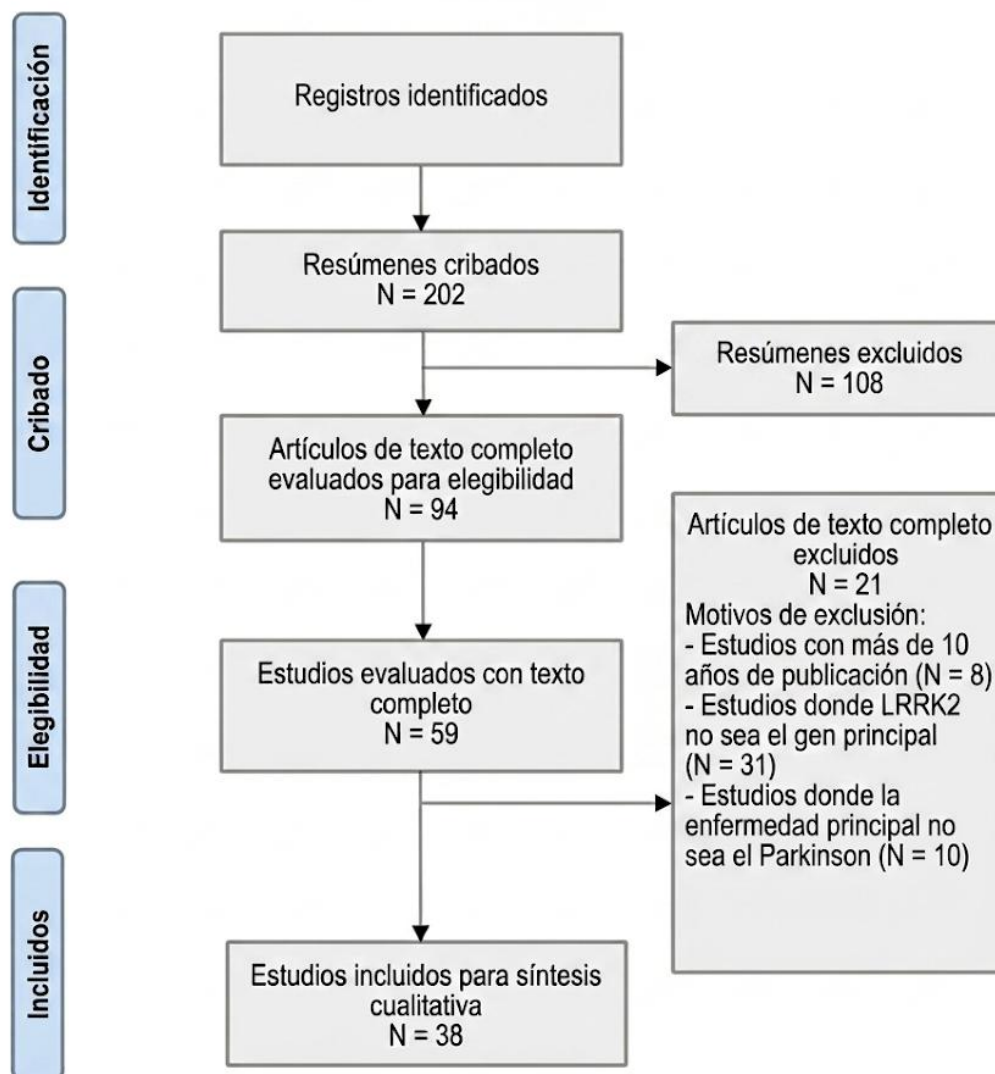


Ilustración 1 Metodología

RESULTADOS.

Estructura y función del gen LRRK2

Leucine-rich repeat kinase 2, también conocida como por sus siglas como LRRK2, es una proteína ampliamente estudiada en el campo genético en torno a la enfermedad de Parkinson, contando con un multidominio de 286-kDa, está conformada por 7 dominios secuenciales que siguen un orden en específico: ARM (armadillo repeat motif), ANK (ankyrin repeat), LRR (leucine-rich repeat), ROC (ras-of-complex), COR (C-terminal of ROC), KIN (kinasa) y dominios WD40. (9)

LRRK2 (Leucine- repeat rich Kinase type 2)

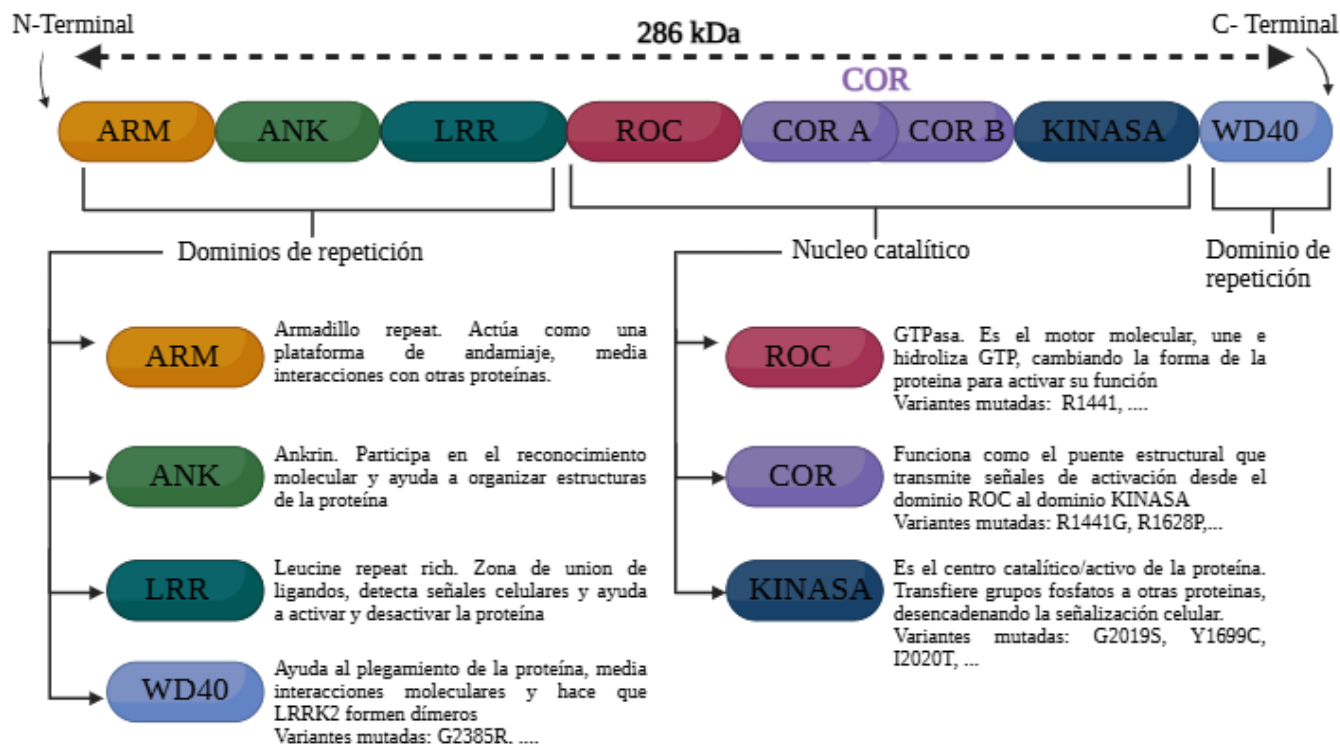


Ilustración 2 Estructura del gen LRRK2

Principales variantes del gen LRRK2 asociadas a Parkinson.

LRRK2 es conocido como uno de los principales genes dentro del desarrollo de la enfermedad de Parkinson a nivel genético, al tener una naturaleza multifactorial, este puede desencadenar la patogénesis de Parkinson mediante varios mecanismos, estos diferentes caminos se puede diferenciar unos de otros en diferentes mutaciones específicas, que se presentan como variantes del gen LRRK2, mayormente estas variantes se tratan de sustituciones de algún aminoácido dentro de la composición de la proteína.

La siguiente tabla resume alguna de las características de las variantes más representativas de LRRK2, analizando su ubicación en la proteína, sus dominios y sus efectos a nivel funcional en torno al desarrollo de Parkinson.

Tabla 1. *Variantes de LRRK2*

Variante	Dominio	Efecto funcional	Asociación clínica	Referencia
G2019S	Quinasa	Aumento de la actividad quinasa	Causa común del Parkinson familiar autosómico dominante. También se observa en casos esporádicos.	(10)
R1441C	ROC	Disminución de la actividad GTPasa e hidrólisis de GTP. Aumento de la actividad quinasa.	Parkinson familiar autosómico dominante	(11)
R1441G	COR	Deterioro de la actividad GTPasa. Aumento de la actividad quinasa	Parkinson familiar autosómico dominante	(11)
Y1699C	Quinasa	Disminución de la actividad GTPasa. Estimula la actividad ROC- COR y aumenta la actividad quinasa.	Parkinson familiar autosómico dominante	(12)
I2020T	Quinasa	Aumento de la actividad GTPasa. Aumento de la actividad quinasa.	Parkinson familiar dominante	(13)
R1628P	COR	Permite fosforilar Cdk5, que activa la quinasa de forma indirecta y aumenta la sensibilidad a toxinas.	Factor de riesgo genético alto, principalmente Parkinson esporádico	(14)
G2385R	WD40	Aumenta la actividad GTPasa. Disminuye la actividad quinasa de forma parcial.	Factor de riesgo en Parkinson esporádico	(13)

Como se puede observar, las variantes mutadas de LRRK2 se encuentran principalmente en el núcleo catalítico del gen (ROC- COR- Quinasa), al ser la parte más activa y funcional del gen, este se verá afectado en la mayoría de variantes patológicas, derivando en una hiperactividad de la quinasa lo que desencadena la patogénesis de la enfermedad de Parkinson como es el caso de la variante más conocida, G2019S, que aumenta de forma directa la actividad quinasa al doble de su comportamiento normal. No obstante, existen variantes como R1441C/G y Y1699C del dominio ROC- COR correspondientemente, que afectan la actividad GTPasa disminuyendo su función y afectando indirectamente la actividad quinasa, al verse afectado ese mecanismo regulador, el gen no interpreta las señales proteicas de “inicio y frenado” y sobre estimula la quinasa llegando a una hiperactividad, como es el caso de la eliminación del sitio de reconocimiento de la proteína PKA.

Existen otros casos donde el origen de la enfermedad de Parkinson se encuentra en sus versiones familiares y esporádicas, en las mutaciones anteriormente mencionadas se caracterizan por ser una herencia autosómica dominante, lo que significa que la presencia de dichas variantes representa la aparición de la enfermedad en la mayoría de casos familiares, por otro lado, se encuentran el Parkinson esporádico representado por variantes de LRRK2 catalogadas como variantes de riesgo genético, como lo son R1628P y G2385R, que no afectan de forma directa al funcionamiento del gen, sino que generan cambios estructurales, como la interacción irruptora de la enzima Cdk5 por R1628P o la pérdida de función parcial de la quinasa reduciendo la afinidad con vesículas sinápticas, influyendo de manera negativa en el reciclaje de neurotransmisores en G2385R.

Métodos moleculares para la detección de variantes.

Tabla 2. *Técnicas moleculares de detección*

Técnica	Principio	Ventajas	Limitaciones	Aplicaciones	Referencias
PCR-RFLP	Amplificación de ADN por PCR, digestión con enzimas de restricción que corte sitios específicos de la mutación.	Técnica de rutina, accesible, económica.	Lenta, riesgo de contaminación mediano/alto, problemas en digestión	Cribado de mutaciones puntuales o frecuentes.	(15–17)
qPCR	Cuantificación de ácidos nucleicos por	Alta sensibilidad y precisión,	Dependencia crítica de la calidad	Medición de niveles de expresión de	(18–20)

	fluorescencia durante amplificación	permite cuantificación relativa	del ARN, requiere genes estables de referencia.	ARNm, detección de variantes de empalme y cuantificación de ARNm	
Secuenciación Sanger	Identificación directa de nucleótidos mediante terminación de cadena (método de los didesoxinucleótidos)	Considerada como el Gold Standard por su máxima fiabilidad y precisión de lectura	Coste elevado por muestra, baja capacidad de procesamiento, método considerado “laborioso”	Validación de variantes detectadas por NGS, estudios de segregación familiar y análisis de variantes raras	(21–23)
Paneles NGS (Next Generation Sequencing)	Secuenciación masiva paralela de regiones genómicas específicas seleccionadas	Alta eficiencia para analizar múltiples genes de forma simultánea, rápida y rentable en grandes cohortes.	Dificultad para detectar grandes deleciones o variaciones estructurales, errores de secuencia en homopolímeros	Cribado de múltiples genes en pacientes con sospecha de carga genética	(24–26)
WES (exoma completo)	Secuencia masiva de todas las regiones codificantes del genoma (exones)	Identifica casi todas las variantes patogénicas en regiones codificantes; permite descubrir nuevos genes causales	No captura variantes en regiones no codificantes o intrónicas profundas, puede tener sesgos de cobertura.	Diagnostico en casos de Parkinson familiar y descubrimiento de nuevos loci	(27–29)
WGS (genoma)	Secuenciación de la totalidad del	Cobertura total, detecta variantes	Costo muy elevado, genera una	Investigación de variantes de	(30–33)

completo)	ADN, incluyendo regiones codificantes y no codificantes (exones e intrones)	estructurales complejas y haplotipos	cantidad masiva de datos que complica la interpretación clínica	riesgo en regiones no codificantes y mapeo genómicos completos.
CRISPR / Cas9	Edición genómica dirigida mediante ARN guía y la endonucleasa Cas9	Alta precisión para insertar, corregir o eliminar secuencias en células vivas, permite crear líneas isogénicas	Riesgo de efectos off-target, inestabilidad genómica y de baja frecuencia de inserción precisa	Modelado de enfermedades en células iPSC y animales; estudios funcionales de mutaciones como G2019S (34,35)
Digital PCR (ddPCR)	Partición de la muestra en miles de gotas para realizar una PCR final con cuantificación absoluta	Cuantificación absoluta sin necesidad de curva estándar; alta sensibilidad para objetivos de baja abundancia	Error de submuestra o cuando el número de copias es muy bajo; requiere múltiples replicas técnicas	Cribado a gran escala de mutaciones específicas conocidas en poblaciones (36–38)

En esta tabla podemos observar una clara línea evolutiva sobre cómo se usaron las técnicas para el estudio de LRRK2 en torno a la enfermedad de Parkinson, yendo del cribado rutinario al descubrimiento de nuevas variantes genómicas, empezando con técnicas como PCR- RFLP que ya es ampliamente conocida como un método para detectar variantes muy conocidas como G2019S, aunque es conocida por tener varios riesgos técnicos en su ejecución, en un ámbito más avanzado tenemos la secuenciación de nueva generación NGS junto con los paneles dirigidos WES y WGS han sido un gran paso en el campo diagnóstico e investigativo de LRRK2 al permitir el análisis masivo de múltiples genes y regiones no codificantes, aunque también presenta dificultades para detectar grandes deleciones exónicas, aquí entra el gold standard para la identificación de variantes de LRRK2, la secuenciación Sanger, que

sirve de método de validación y confirmación de los resultados dados por NGS y estudios de variantes de segregación familiar.

En el ámbito de la cuantificación, las técnicas de selección son qPCR y ddPCR, ambas técnicas se centran en la cuantificación precisa de ácidos nucleicos, donde qPCR se centra en medir la expresión relativa de ARNm con el fin de detectar variantes de empalme que afecten la regulación del gen; por otro lado, ddPCR se centra en estudios de cuantificación absoluta de ADN mitocondrial ADNmt para diferenciar la enfermedad de Parkinson idiopática de la asociada a LRRK2.

Finalmente, CRISPR/Cas9 es una técnica de edición y modelado que encuentra su fuerte en la creación de líneas celulares isogénica (iPSC) que sirven para diferencias fenotipos en modelos animales con y sin la mutación, como es el caso de la variante G2019S, dejando de lado el trasfondo genético y haciendo énfasis en la complejidad de las neuritas.

DISCUSIÓN.

LRRK2 es uno de los genes más estudiados en el ámbito de la enfermedad de Parkinson y sus variantes mutadas son el principal foco en el diagnóstico genético, el análisis de la bibliografía ha demostrado que alteraciones a nivel estructural en el propio gen desembocan, a través de varios mecanismos, el inicio de la enfermedad de Parkinson, aunque se pueden presentar mutaciones a nivel del N-Terminal, en los dominios ARM, ANK y LRR, encargados de funciones de señalización y reconocimiento de proteínas, se ha observado que la mayoría de mutaciones más comunes y estudiadas se encuentran en su núcleo catalítico, los dominios ROC-COR presentan mutaciones que derivan siempre afectando al dominio Quinasa, donde se establecen la mayoría de alteraciones de funciones ya sea de forma directa con mutaciones propias o de forma indirecta a través de otros dominios del gen.

Entre los diferentes estudios e investigaciones analizadas en esta revisión, todos han concordado en que la mutación más detectada y estudiada es G2019S, esta mutación afecta directamente la actividad del dominio quinasa, generando una hiperactividad, la misma que termina sobre estimulando reacciones sinápticas en neurotransmisores y dañando estos puntos de contactos hacen que pierdan su función, llevando a una neurodegeneración, esto sumado a otros mecanismos moleculares de LRRK2 mutado, crea el escenario predilecto para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Otras mutaciones que son importante destacar son las mutaciones de riesgo genético R1628P y G2385R que también haya su nicho investigativo al ser representativas de la variante esporádica del Parkinson, siendo un eje importante para discernir entre la variante familiares que se inclinan más a la herencia que las esporádicas o idiopáticas que son inducidas o sin un origen conocido, respectivamente.

Entre los métodos de detección para estas variantes, la bibliografía analizada de forma sistemática ha evidenciado el hecho de que cada técnica tiene su uso para cierto grupos de variantes y para diferentes objetivos, por lo cual es difícil terminar de descartar alguna de las mencionadas, destacando las técnicas de PCR-RFLP y qPCR ya ampliamente conocidas para cribado rápido, pasando por NGS que es una de las técnicas más modernas y completas para el estudio de genomas completos gracias a sus paneles WES y WGS que analizan el gen por

completo, pasan por la técnica reconocida como el gold standard para el reconocimiento y detección de variantes, la secuenciación de Sanger, que ha demostrado mantenerse aun como un método robusto y confirmatorio para leer secuencias completas de LRRK2 y detectar cambios en estructura genética como deleciones o sustituciones de aminoácidos como las variantes ya mencionadas G2019S, I2020T, R1441C y demás. Otra técnica a destacar es CRISPR/Cas9, ya que este propone un modelo de edición a nivel genómico en modelos experimentales, donde se “omite” el apartado genético y se especializa en estudiar los diferentes cambios fenotípicos de las diferentes versiones de Parkinson, incluso de variantes ampliamente estudiadas a nivel genético como G2019S.

CONCLUSIÓN.

Los datos analizados en esta revisión revalidan al gen LRRK2 como un elemento crítico en la etiología de la enfermedad de Parkinson, consolidándolo como el principal eje genético para entender el impacto de variantes patogénicas en la función de sus dominios moleculares, en particular en relación con la hiperactividad quinasa.

El análisis bibliográfico realizado permite observar que una caracterización precisa de mutaciones como la p.G2019S, p.R1441C/G, p.Y1699C, entre otras, es fundamental para precisar el riesgo genético y entender los mecanismos fisiopatológicos desencadenados por el gen mutado. Por lo tanto, el abordaje de LRRK2 exige la conjunción del estudio de sus variantes con la constante innovación y optimización de las técnicas de diagnóstico e identificación molecular.

En conclusión, esta revisión aporta al fortalecimiento de la detección de estas variantes mediante la síntesis y el análisis de la literatura científica, brindando un marco actualizado sobre la diversidad mutacional de LRRK2 y consolidando las metodologías de detección molecular como herramientas indispensables para el avance en la caracterización genotípica de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Llibre-Guerra JJ, Prina M, Sosa AL, Acosta D, Jimenez-Velazquez IZ, Guerra M, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson disease in urban and rural populations from Latin America: A community based study. *Lancet Reg Health – Am.* el 1 de marzo de 2022;7. doi:10.1016/j.lana.2021.100136
2. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet.* el 12 de junio de 2021;397(10291):2284–303. doi:10.1016/S0140-6736(21)00218-X PubMed PMID: 33848468.
3. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin.* el 1 de noviembre de 2016;34(4):955–65. doi:10.1016/j.ncl.2016.06.012 PubMed PMID: 27720003.
4. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. *Exon Publ.* el 21 de diciembre de 2018;3–26. doi:10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1
5. Schiesling C, Kieper N, Seidel K, Krüger R. Review: Familial Parkinson's disease – genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008;34(3):255–71. doi:10.1111/j.1365-2990.2008.00952.x
6. Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The Genetics of Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* el 1 de diciembre de 2010;23(4):228–42. doi:10.1177/0891988710383572
7. Dächsel JC, Farrer MJ. LRRK2 and Parkinson Disease. *Arch Neurol.* el 1 de mayo de 2010;67(5):542–7. doi:10.1001/archneurol.2010.79
8. Schapira AHV. The Importance of LRRK2 Mutations in Parkinson Disease. *Arch Neurol.* el 1 de septiembre de 2006;63(9):1225–8. doi:10.1001/archneur.63.9.1225
9. Myasnikov A, Zhu H, Hixson P, Xie B, Yu K, Pitre A, et al. Structural analysis of the full-length human LRRK2. *Cell.* el 24 de junio de 2021;184(13):3519–3527.e10. doi:10.1016/j.cell.2021.05.004 PubMed PMID: 34107286.
10. Benson DL, Matikainen-Ankney BA, Hussein A, Huntley GW. Functional and behavioral consequences of Parkinson's disease-associated LRRK2-G2019S mutation. *Biochem Soc Trans.* el 4 de diciembre de 2018;46(6):1697–705. doi:10.1042/BST20180468
11. Muda K, Bertinetti D, Gesellchen F, Hermann JS, von Zweyendorf F, Geerlof A, et al. Parkinson-related LRRK2 mutation R1441C/G/H impairs PKA phosphorylation of LRRK2 and disrupts its interaction with 14-3-3. *Proc Natl Acad Sci.* el 7 de enero de 2014;111(1):E34–43. doi:10.1073/pnas.1312701111
12. Daniëls V, Vancraenenbroeck R, Law BMH, Greggio E, Lobbstaël E, Gao F, et al. Insight into the mode of action of the LRRK2 Y1699C pathogenic mutant. *J Neurochem.* 2011;116(2):304–15. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.07105.x

13. Ho DH, Jang J, Joe E hye, Son I, Seo H, Seol W. G2385R and I2020T Mutations Increase LRRK2 GTPase Activity. *BioMed Res Int.* 2016;2016(1):7917128. doi:10.1155/2016/7917128
14. Shu Y, Ming J, Zhang P, Wang Q, Jiao F, Tian B. Parkinson-Related LRRK2 Mutation R1628P Enables Cdk5 Phosphorylation of LRRK2 and Upregulates Its Kinase Activity. *PLOS ONE.* el 1 de marzo de 2016;11(3):e0149739. doi:10.1371/journal.pone.0149739
15. Deng H, Le W, Guo Y, Hunter CB, Xie W, Huang M, et al. Genetic analysis of *LRRK2* mutations in patients with Parkinson disease. *J Neurol Sci.* el 21 de diciembre de 2006;251(1):102–6. doi:10.1016/j.jns.2006.09.017
16. Jiang E, Li F, Jing C, Li P, Cui H, Wang B, et al. High-Resolution Melting Analysis as a Developed Method for Genotyping the PD Susceptibility Loci in LRRK2 Gene [Internet]. doi:10.1002/jcla.21769
17. Punia S, Behari M, Govindappa ST, Swaminath PV, Jayaram S, Goyal V, et al. Absence/rarity of commonly reported LRRK2 mutations in Indian Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett.* el 1 de diciembre de 2006;409(2):83–8. doi:10.1016/j.neulet.2006.04.052
18. Botta-Orfila T, Morató X, Compta Y, Lozano JJ, Falgàs N, Valldeoriola F, et al. Identification of blood serum micro-RNAs associated with idiopathic and LRRK2 Parkinson's disease. *J Neurosci Res.* 2014;92(8):1071–7. doi:10.1002/jnr.23377
19. Giesert F, Hofmann A, Bürger A, Zerle J, Kloos K, Hafen U, et al. Expression Analysis of *Lrrk1*, *Lrrk2* and *Lrrk2* Splice Variants in Mice. *PLOS ONE.* el 10 de mayo de 2013;8(5):e63778. doi:10.1371/journal.pone.0063778
20. Sharma S, Bandopadhyay R, Lashley T, Renton AEM, Kingsbury AE, Kumaran R, et al. LRRK2 expression in idiopathic and G2019S positive Parkinson's disease subjects: a morphological and quantitative study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37(7):777–90. doi:10.1111/j.1365-2990.2011.01187.x
21. Fan TS, Wu RM, Chen PL, Chen TF, Li HY, Lin YH, et al. Clinical heterogeneity of *LRRK2* p.I2012T mutation. *Parkinsonism Relat Disord.* el 1 de diciembre de 2016;33:36–43. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.09.008
22. Landoulsi Z, Benromdhan S, Ben Djebara M, Damak M, Dallali H, Kefi R, et al. Using KASP technique to screen LRRK2 G2019S mutation in a large Tunisian cohort. *BMC Med Genet.* el 6 de julio de 2017;18(1):70. doi:10.1186/s12881-017-0432-5
23. Ma D, Ng EY, Zeng L, Lim CYY, Zhao Y, Tan EK. Development of a human induced pluripotent stem cell (iPSC) line from a Parkinson's disease patient carrying the N551K variant in LRRK2 gene. *Stem Cell Res.* el 1 de enero de 2017;18:51–3. doi:10.1016/j.scr.2016.12.013

24. Gorostidi A, Martí-Massó JF, Bergareche A, Rodríguez-Oroz MC, López de Munain A, Ruiz-Martínez J. Genetic Mutation Analysis of Parkinson's Disease Patients Using Multigene Next-Generation Sequencing Panels. *Mol Diagn Ther.* el 1 de octubre de 2016;20(5):481–91. doi:10.1007/s40291-016-0216-1
25. Pillay NS, Ross OA, Christoffels A, Bardien S. Current Status of Next-Generation Sequencing Approaches for Candidate Gene Discovery in Familial Parkinson's Disease. *Front Genet.* el 1 de marzo de 2022;13. doi:10.3389/fgene.2022.781816
26. Salemi M, Lanza G, Salluzzo MG, Schillaci FA, Di Blasi FD, Cordella A, et al. A Next-Generation Sequencing Study in a Cohort of Sicilian Patients with Parkinson's Disease. *Biomedicines.* diciembre de 2023;11(12):3118. doi:10.3390/biomedicines11123118
27. Kafantari E, Atterling Brolin K, Wallenius J, Swanberg M, Puschmann A. WES-Based Screening of a Swedish Patient Series with Parkinson's Disease. *Genes.* diciembre de 2025;16(12):1482. doi:10.3390/genes16121482
28. Kaiyrzhanov R, Aitkulova A, Shashkin C, Zharkinbekova N, Rizig M, Zholdybayeva E, et al. LRRK2 Mutations and Asian Disease-Associated Variants in the First Parkinson's Disease Cohort from Kazakhstan. *Park Dis.* 2020;2020(1):2763838. doi:10.1155/2020/2763838
29. Song T, Zhou X, Wang C, Wu H, Yan X, Guo J, et al. Clinical features and progression of Parkinson's disease with LRRK2 variants: A prospective study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2025;12(1):34–42. doi:10.1002/acn3.52244
30. Bryant N, Malpeli N, Ziaee J, Blauwendraat C, Liu Z, AMP PD Consortium, et al. Identification of LRRK2 missense variants in the accelerating medicines partnership Parkinson's disease cohort. *Hum Mol Genet.* el 15 de marzo de 2021;30(6):454–66. doi:10.1093/hmg/ddab058
31. Pan H, Liu Z, Ma J, Li Y, Zhao Y, Zhou X, et al. Genome-wide association study using whole-genome sequencing identifies risk loci for Parkinson's disease in Chinese population. *Npj Park Dis.* el 9 de febrero de 2023;9(1):22. doi:10.1038/s41531-023-00456-6
32. Wan J, Pan H, Chang D, Zhao Y, Xu Q, Yao L, et al. The genetic spectrum of LRRK2 variants in Parkinson's disease: findings from a large Chinese cohort. *Npj Park Dis.* el 28 de marzo de 2026;12(1):122. doi:10.1038/s41531-026-01315-w
33. Wang C, Liu H, Li XY, Ma J, Gu Z, Feng X, et al. High-depth whole-genome sequencing identifies structure variants, copy number variants and short tandem repeats associated with Parkinson's disease. *Npj Park Dis.* el 23 de julio de 2024;10(1):134. doi:10.1038/s41531-024-00722-1
34. Palese F, Giachino C, Syan S, Ottonello G, Sciandrone G, Filipponi C, et al. An N-acetylphosphatidylethanolamine-LRRK2 axis controls lysosomal homeostasis in Parkinson's disease [Internet]. *bioRxiv*; 2026 [citado el 7 de junio de 2026]. p. 2026.03.19.712902.

Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.64898/2026.03.19.712902v3>
doi:10.64898/2026.03.19.712902

35. Safari F, Hatam G, Behbahani AB, Rezaei V, Barekati-Mowahed M, Petramfar P, et al. CRISPR System: A High-throughput Toolbox for Research and Treatment of Parkinson's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* el 1 de mayo de 2020;40(4):477–93. doi:10.1007/s10571-019-00761-w
36. Podlesniy P, Vilas D, Taylor P, Shaw LM, Tolosa E, Trullas R. Mitochondrial DNA in CSF distinguishes *LRRK2* from idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* el 1 de octubre de 2016;94:10–7. doi:10.1016/j.nbd.2016.05.019
37. Podlesniy P, Puigròs M, Serra N, Fernández-Santiago R, Ezquerra M, Tolosa E, et al. Accumulation of mitochondrial 7S DNA in idiopathic and LRRK2 associated Parkinson's disease. *eBioMedicine.* el 1 de octubre de 2019;48:554–67. doi:10.1016/j.ebiom.2019.09.015 PubMed PMID: 31631040.
38. Puigròs M, Calderon A, Pérez-Soriano A, de Dios C, Fernández M, Colell A, et al. Cell-free mitochondrial DNA deletions in idiopathic, but not LRRK2, Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* el 1 de noviembre de 2022;174:105885. doi:10.1016/j.nbd.2022.105885