

Variantes genéticas asociadas con la enfermedad de Parkinson en población mexicana

Genetic variants associated with Parkinson's disease in Mexican population

Juan Pablo Meza-Espinoza^{1*}, Víctor René De la Cruz-Arias², Noé Enríquez-Ramírez², Julio César López-Obregón², Evelia Leal-Ugarte¹, Verónica Judith Picos-Cárdenas³

1. Doctor(a) en Genética Humana, Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Tamaulipas, México.
2. Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Tamaulipas, México.
3. Doctora en Genética Humana, Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa. Núcleo Académico Básico del Programa de Posgrado de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa. Sinaloa, México.

***Autor de correspondencia:** Dr. Juan Pablo Meza-Espinoza PhD,
Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros,
Universidad Autónoma de Tamaulipas, Matamoros, Tamps., C. P. 87,349, México.
Phone and Fax: 868 204 4000. e-mail: sirol1073@yahoo.com.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v13.n4.010>

Recibido 29 de enero 2023, aceptado 04 de mayo 2023

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por bradicinesia, temblor de reposo, rigidez, inestabilidad postural y alteraciones del sueño. Este trastorno afecta a más de 6 millones de personas alrededor del mundo; es más frecuente en varones y se presenta aproximadamente en el 3% de las personas mayores de 65 años. En México, para el año 2023 se estimó una tasa de aproximadamente 15 casos por cada 100,000 habitantes. La EP es de etiología multifactorial; entre los factores asociados con su desarrollo se encuentran traumatismos craneoencefálicos, exposición a pesticidas y metales pesados, así como diversos genes. El objetivo de esta investigación consistió en conocer los genes y sus variantes que han sido relacionadas con la EP en población mexicana, para lo cual se realizó una revisión sistemática de artículos de estudios de casos y controles que evaluaran dicha asociación. Se encontraron 12 artículos que cumplieron con los criterios de selección. Entre todos, analizaron 32 variantes, localizadas en 17 genes. De estas, 12 variantes, distribuidas en cinco genes, mostraron asociación significativa con la enfermedad. Los genes implicados son *LRRK2*, *MTHFR*, *NR4A2*, *SNCA* y *SYT11*, mismos que también han sido asociados con la EP en otras poblaciones.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, Variantes genéticas, Asociación.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by bradykinesia, resting tremor, rigidity, postural instability, and sleep disturbances. It affects more than 6 million people worldwide; it is more common in men and occurs in approximately 3% of people over the age of 65. In Mexico, the incidence is estimated to be approximately 15 cases per 100,000 inhabitants by 2023. PD has a multifactorial etiology; factors associated with its development include cranioencephalic trauma, exposure to pesticides and heavy metals, and various genes. The aim of this research was to know the genes and their variants associated with PD in the Mexican population, for which a systematic review of articles from case-control studies evaluating this association was performed. Twelve articles were found that met the selection criteria. A total of 32 variants, located in 17 genes, were analyzed. Of these, 12 variants, distributed in five genes, showed a significant association with the disease. The genes involved are *LRRK2*, *MTHFR*, *NR4A2*, *SNCA*, and *SYT11*, which are also associated with PD in other populations.

Keywords: Parkinson's disease, Genetic variants, Association.

INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza principalmente por alteraciones motoras como

bradicinesia, discinesia, temblor de reposo, rigidez e inestabilidad postural; es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente relacionado con la edad, después de la enfermedad de

Alzheimer.¹ La EP afecta aproximadamente al 3% de la población de 65 años y hasta el 5% de las personas mayores de 85 años. Su incidencia es dos veces más alta en hombres que en mujeres; sin embargo, las mujeres tienen una evolución más rápida de la enfermedad y una tasa de defunción más elevada.² Las alteraciones motoras son las que caracterizan a la EP, pero a medida que la enfermedad evoluciona, estos síntomas se agravan, y pueden llegar a presentarse también alteraciones no motoras como trastornos del sueño, hiposmia, disfunción urogenital, estreñimiento, aturdimiento, visión borrosa, ansiedad, deterioro cognitivo, depresión y psicosis.³

La EP ha aumentado dramáticamente en los últimos años; de 1990 al 2015, el número de personas con EP aumentó 118%; de alrededor de 3 millones hasta 6.2 millones, impulsado sobre todo por el aumento de la longevidad, por lo que se ha propuesto que para 2040, la cifra excederá los 12 millones de enfermos; incluso más, otros factores como el aumento de subproductos de la industrialización y un descenso en las tasas de tabaquismo (el riesgo de EP disminuye aproximadamente un 40% entre fumadores) podrían elevar el número de individuos afectados a más de 17 millones para 2040.⁴ En México, la incidencia anual reportada fue de 8.2 en 2014, 10.4 en 2015, 11.4 en 2016, 12.7 en 2017 y 10.8 en 2018 por cada 100,000 habitantes. Los estados que presentaron mayor tasa de incidencia por 100,000 habitantes fueron Sinaloa (27.6),

Colima (23.5) y Durango (20), mientras que los estados con menor tasa de incidencia fueron Querétaro (4.6), Zacatecas (3.8) y Guanajuato (3.3). Se ha estimado que para 2023 la incidencia de EP aumentó a 14.9 por 100,000 habitantes en nuestro país.⁵

La etiología de la EP está asociada a una combinación de factores genéticos y ambientales. Entre estos últimos, además de los desechos de la industrialización, se incluyen deficiencias nutricionales, como falta de consumo de calcio y de antioxidantes, ingesta excesiva de alimentos con elevado índice glucémico, ácidos grasos trans y ácidos grasos saturados.⁶ También las infecciones, bacterianas (*Helicobacter pylori*) y virales (virus de la hepatitis C y virus de la influenza), se han asociado con la EP. Una característica común de los virus involucrados es, al parecer, la producción de altas concentraciones de citoquinas y quimiocinas, las cuales logran atravesar la barrera hematoencefálica, lo que condiciona la activación microglial y la inflamación y, en última instancia, la destrucción neuronal.⁷ La principal evidencia patológica de la EP es la pérdida del área pigmentada del mesencéfalo en la sustancia negra pars compacta y el locus cerúleo, lo cual lleva a la muerte de neuronas dopaminérgicas y de neuronas noradrenérgicas.⁸ A nivel microscópico, el sello patológico de la EP es la presencia de depósitos citoplasmáticos anormales dentro de los cuerpos celulares neuronales que son inmunorreac-

tivos para la proteína α -sinucleína. Estos agregados proteínicos patológicos se denominan cuerpos de Lewy y suelen ir acompañados de neuritas distróficas, en su mayoría axonales.¹ Por otra parte, el tabaquismo y el consumo de cafeína se han asociado con menor riesgo de padecer la EP.⁹

Aunque la EP suele ser un trastorno complejo y multifactorial, en el 10% al 15% de los casos hay antecedentes familiares, y alrededor de un 5% presenta herencia mendeliana. Se han identificado varios genes implicados en formas raras y heredables de la EP, conocidos como genes *PARK*, entre los que se incluyen *SCNA*, *LRRK2*, *VPS32*, *LRP10*, *UQCRC1*, *VPS35*, *MAPT*, *GBA*, *DNAJC13*, *SCA3*, *NUS1*, *ARSA*, *PSAP* y *SCA17* de herencia autosómica dominante, y *PRKN*, *PINK1*, *DJ1*, *ATP13A2* y *FBXO7*, de herencia autosómica recesiva.¹⁰

Así, el objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática que nos permita conocer los genes y sus variantes que han sido asociadas con la EP en población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de artículos a través de la página web de PubMed, publicados en inglés o en español, para estudios de casos y controles que evaluaron asociación de variantes genéticas con la EP en población mexicana. Para la revisión, se utilizaron frases compuestas por las siguientes palabras clave: *Genetic polymorphisms*, *Parkinson*, *Mexico*, *Parkinson's*

associated genes, *SNP*, *variants*, *alleles*, y *single nucleotide polymorphism*. Solo se incluyeron variantes bialélicas nucleares, por lo que se descartaron estudios que analizaron mutaciones y variantes del ADN mitocondrial. También se descartaron estudios en los que no fue posible analizar los resultados, así como trabajos de revisión, artículos de asociación de genoma completo (GWAS) y estudios realizados en mexicoamericanos, por ser sujetos expuestos a otras condiciones de vida.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 21 artículos relacionados con nuestro estudio, publicados en un periodo de 18 años (2004-2021); sin embargo, nueve de ellos fueron descartados: tres por no identificar las variantes analizadas, dos por tratarse de variantes trialélicas, dos por analizar mutaciones, uno por analizar variantes mitocondriales y uno por tratarse de un estudio familiar. Así, solo 12 artículos¹¹⁻²² cumplieron con los criterios de selección (Figura. 1). Entre todos, analizaron 32 variantes, localizadas en 17 genes; de estas, 12 variantes y 5 genes mostraron asociación significativa con la EP. Las variantes asociadas se distribuyeron como sigue: 8/16 sitios intrónicos, 1/4 regiones promotoras o *upstream*, 1/7 sustituciones de aminoácidos y 2/5 regiones 3'-no traducidas o *downstream* (Cuadro 1). Entre los genes asociados con la EP se encontraron *LRRK2*, *MTHFR*, *NR4A2*, *SNCA* y *SYT11*. Además, tres variantes fueron asociadas con protección para la EP.

Cuadro 1. Genes y variantes analizadas en pacientes con enfermedad de Parkinson

Gen	Crom	Variante	Cambio	Efecto	n ₁ y n ₂	OR (IC 95%)	p	Ref
<i>ALDH1A1</i>	9q21	rs3764435	A/C	Intrónica	120 y 178	0.68 (0.49-0.95)	0.021	11
<i>ANKK1</i>	11q23	rs1800497	C/T	Glu713Lis	118 y 193	0.91 (0.65-1.26)	0.58	12
<i>DRD3</i>	3q13	rs6280	T/C	Ser9Gli	118 y 193	0.75 (0.54-1.05)	0.10	12
<i>FAM47E/SCARB2</i>	4q21	rs6812193	C/T	Intrónica	118 y 193	1.2 (0.80-1.82)	0.37	12
<i>GSK3B</i>	3q13	rs334558	A/G	Upstream	118 y 193	1.14 (0.81-1.61)	0.42	12
<i>LRRK2</i>	12q12	rs34637584	G/A	Gli2019Ser	173 y 208	6.1 (0.29-126.3)	0.37	13
		rs1491942	C/G	Intrónica	118 y 193	1.71 (1.22-2.40)	0.002	12
		rs1994090	T/G	Gli2385Arg	118 y 193	1.16 (0.71-1.88)	0.55	12
<i>MAPT</i>	17q21	del-Ins	In/del 238 pb	Intrónico	108 y 108	1.60 (0.84-3.04)	0.15	14
		rs242562	A/G	Intrónico	118 y 193	0.75 (0.53-1.06)	0.11	12
<i>MTHFR</i>	1p36	rs1801133	C/T	Ala222Val	140 y 216	0.72 (0.54-0.98)	0.035	15
					118 y 193	1.54 (1.11-2.15)	0.01	12
		rs13306560	G/A	Promotor	113;124	0.10 (0.01-0.75)	0.006	16
<i>NR4A2</i>	2q24	rs34884856	del/ins CC->CCC	Promotor	227 y 454	0.90 (0.72-1.12)	0.34	17
		rs35479735	del/ins GG>GGG	Intrónica		1.39 (1.11-1.75)	0.004	
<i>NUCKS1</i>	1q32	rs823128	A/G	Intrónica	118 y 193	0.94 (0.58-1.50)	0.80	12
<i>PARK2</i> <i>PRKN</i>	6q26	rs1801474	G/A	Ser167Asn	118 y 193	1.18 (0.74-1.87)	0.48	12
		rs1801582	G/C	Val380Leu	118 y 193	1.09 (0.65-1.83)	0.77	
		rs1801474	G/A	Ser167Asn	117 y 122	1.36 (0.85-2.16)	0.20	18
		rs1801582	G/C	Val380Leu	117 y 122	0.56 (0.33-0.95)	0.03	
<i>PARK7 (DJ1)</i>	1p36	rs3766606	G/T	Intrónica	118 y 193	0.87 (0.49-1.54)	0.64	12
<i>RAIL/SREBF1</i>	17p11	rs11868035	A/G	3'-UTR	118 y 193	1.29 (0.92-1.81)	0.13	12
<i>SLC41A1</i>	1q32	rs823156	A/G	Intrónica	118 y 193	0.79 (0.54-1.17)	0.25	12
<i>SNCA</i>	4q22	rs3857059	A/G	Intrónica	106 y 135	1.52 (1.06-2.19)	0.023	19
		rs356220	T/C	Intrónica	83 y 53	2.10 (1.35-3.27)	0.0024	20
		rs356203	C/T	Intrónica	77 y 58	1.60 (1.03-2.47)	0.035	
		rs7684318	T/C	Intrónica	119 y 32	9.94 (5.99-16.5)	<0.001	
		rs2736990	G/A	Intrónica	89 y 53	2.42 (1.55-3.76)	<0.001	
		rs2619364	A/G	Upstream	122 y 133	0.71 (0.44-1.16)	0.17	
		rs356219	G/A	Downstream	88 y 88	1.80 (1.14-2.83)	0.011	
		rs356219	G/A	Downstream	118 y 193	0.79 (0.57-1.11)	0.18	12
<i>SYT11</i>	1q22	rs822508	T/C	Intrónica	271 y 260	1.33 (1.05-1.68)	0.017	22
		rs729022	C/A	3'-UTR		1.29 (1.02-1.64)	0.032	
		rs12563627	T/C	Intrónica		1.32 (1.04-1.68)	0.242	
		rs34372695	C/G	Downstream		2.07 (1.24-3.87)	<0.001	
<i>USP24</i>	1p32	rs13312	C/G	3'-UTR	115 y 126	0.91 (0.49-1.71)	0.79	12

Notas. Crom: Cromosoma. En letras negritas se muestran resaltadas las bases que fueron tomadas como de riesgo (Por ejemplo: A/C): En color rojo se muestran los genes y variantes que arrojaron riesgo significativo para la EP. En azul se indican variantes que mostraron protección para la EP. **n₁ y n₂:** Casos y controles, respectivamente. **OR (IC 95%):** La OR que se muestra corresponde al resultado de comparar las frecuencias alélicas (alelo silvestre vs alelo variante). **Ref:** Referencia.

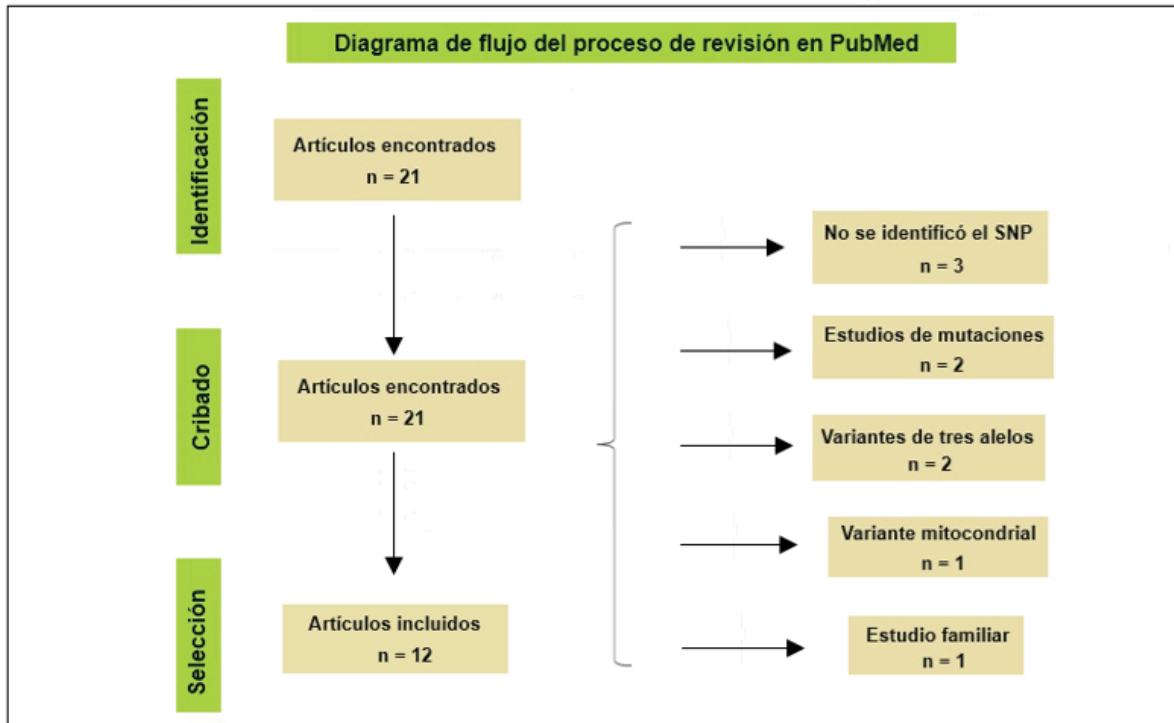


Figura 1. Proceso de selección de los estudios incluidos.

DISCUSIÓN

Los estudios de epidemiología genética han mostrado una participación importante de diversos genes involucrados en la función cerebral en la etiología de la EP. En este análisis, cinco genes se encontraron asociados con la EP a través de algunas de sus variantes en población mexicana; dichos genes son *LRRK2*, *NR4A2*, *MTHFR*, *SNCA* y *SYT11*. Varios de estos genes ya han sido asociados con la EP en otras poblaciones.¹⁰ Sin embargo, los resultados no han sido concluyentes. A continuación, se analizan brevemente cada uno de los genes que se encontraron asociados con la EP en la población mexicana.

LRRK2

El gen *LRRK2* codifica la proteína dardarina, la cual tiene actividad de quinasa. Se expresa principalmente en células renales, pulmonares e inmunitarias, y en menor grado en el cerebro, donde su mayor expresión es en el putamen, blanco de las neuronas de la sustancia negra.²³ La principal variante del gen *LRRK2* es la rs34637584, misma que ocasiona una sustitución Gli2019Ser, la cual otorga mayor actividad de quinasa en comparación con la variante normal. Aunque se desconoce el mecanismo por el cual las mutaciones o variantes del gen *LRRK2* aumentan el riesgo de la EP, se sabe que *LRRK2* tiene una función reguladora en procesos lisosomales como la mitofagia y autofagia, cuya alteración podría conducir a la acumulación de α -sinucleína, lo cual es fundamental

para el desarrollo de la EP.²³ En nuestro análisis, la variante rs1491942 se encontró asociada con la EP, lo cual coincide con estudios realizados en población caucásica de Estados Unidos²⁴ [OR=1.37, (1.07-1.75), $P=0.013$] y en población china²⁵ [OR=1.88, (1.55-2.30), $P<0.001$].

MTHFR

El gen *MTHFR* codifica la enzima metilente-tetrahidrofolato reductasa, la cual cataliza la conversión del 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-metiltetrahidrofolato, un cosustrato para la remetilación de la homocisteína en metionina (<https://omim.org/entry/607093>). Se ha encontrado que algunas variantes, como la C677T, disminuyen la eficiencia de la enzima, lo que condiciona un aumento de la concentración de homocisteína.²⁶ Concentraciones elevadas de homocisteína aumentan la disfunción mitocondrial, la apoptosis y el estrés oxidativo, además de ser un factor determinante en el proceso fisiopatológico de enfermedades neurodegenerativas, como la EP.²⁷ Así, el alelo 677T de la variante rs1801133 fue asociado con la EP en nuestra población, al igual que en población caucásica [OR=1.18, (1.01-1.37), $P=0.040$], de acuerdo con un metaanálisis elaborado a partir de 19 estudios realizados en diversas poblaciones alrededor del mundo.²⁸

NR4A2

La proteína NURR1, codificada por el gen *NR4A2*, es un receptor nuclear que tiene un papel esencial en el desarrollo y mantenimiento de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. Durante la génesis de las neuronas dopaminérgicas, NURR1 activa la transcripción del gen de la tirosina hidroxilasa, cuya enzima es muy importante en la síntesis del neurotransmisor dopamina.²⁹ Así, las mutaciones y variantes de *NR4A2* que causan una expresión reducida o disfunción de NURR1 han sido vinculadas a la EP familiar y esporádica.³⁰ La variante rs35479735 se encontró asociada con la EP en nuestra población, lo cual es consistente con un metaanálisis realizado a partir de 12 estudios, en los que encontró una asociación significativa [OR=1.31, (1.10-1.56), $P=0.003$] de dicha variante con la EP.³¹

SNCA

El gen *SNCA* codifica la proteína α -sinucleína, la cual se encuentra en la región presináptica del axón. Se cree que su función puede estar relacionada con la transmisión sináptica al regular la liberación y el transporte de dopamina, también induce la fibrilación de la proteína tau asociada a los microtúbulos y ejerce un efecto neuroprotector en las neuronas no dopaminérgicas al inhibir tanto la expresión de p53 como la transactivación de los genes proapoptóticos.³² Las mutaciones sin sentido de este gen

anulan el efecto neuroprotector de la α -sinucleína y promueven la apoptosis, al revertir la expresión de p53, lo cual aumenta el riesgo de padecer la EP. Además, la mutación de sentido erróneo, Ala53Tre, se ha asociado a una forma autosómica dominante de la EP.³³ En nuestra revisión, seis variantes de *SNCA*, todos ellos localizados en secuencias intrónicas, se encontraron asociados con la EP. La mayoría de estas variantes ya han sido previamente asociadas con la EP en otras poblaciones, como rs356219,³⁴ en EUA, rs3857059 y rs2736990 en Japón³⁵, así como rs356220,³⁶ rs356203³⁷ y rs7684318³⁸ en diversos grupos étnicos. Es posible que algunas de estas variantes alteren la tasa de transcripción del gen en la sustancia negra, y de esta manera aumenten el riesgo para la EP.³⁷⁻³⁹

SYT11

El gen *SYT11*, que se expresa abundantemente en todo el cerebro, codifica para la sinaptotagmina-11 (Syt11), la cual se ha sugerido que desempeña un papel importante en la sustancia negra pars compacta como mediador de neurotoxicidad. Interactúa con Parkin y regula los grupos de vesículas dopaminérgicas al inhibir la endocitosis dependiente de dopamina, limitando así la invaginación de la membrana en el ganglio de la raíz dorsal y las neuronas del hipocampo.^{40,41} También, se ha propuesto que Syt11 inhibe la secreción de citoquinas y la fagocitosis en las células gliales, pero su función

precisa en el desarrollo y el funcionamiento de los circuitos neuronales sigue siendo en gran parte desconocida.⁴⁰ En nuestro análisis, las variantes rs822508, rs729022 y rs34372695 se encontraron asociadas con la EP. De ellas, las variantes rs729022 y rs34372695 ya habían sido relacionadas con la EP; la primera, en población gallega²², y la segunda, en diversos grupos étnicos.⁴² Se desconoce el efecto que podrían tener estas variantes en la expresión del gen, ya que ambas se encuentran en regiones no codificantes.

CONCLUSIONES

Esta investigación nos permitió conocer que la EP en población mexicana está relacionada con diversas variantes genéticas, especialmente de un solo nucleótido, mismas que ya han sido ligadas con la enfermedad en otras poblaciones. En nuestra revisión, el 37.5% de las variantes y el 29.4% de los genes analizados se encontraron asociados con la EP, lo cual muestra la amplia heterogeneidad genética que presenta la enfermedad. Se sabe que es importante conocer y comprender la fisiopatogenia de cualquier trastorno, y la EP no es la excepción, ya que de esta manera sería posible implementar estrategias de prevención o, incluso, de tratamientos más personalizados que conduzcan a mejores resultados terapéuticos en beneficio de los pacientes que sufren esta enfermedad.

Referencias

1. Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L. Parkinson's disease: Etiology, neuropathology, and pathogenesis (Chapter 1). In: Parkinson's disease: Pathogenesis and clinical aspects [Internet]. Eds. Stoker TB, Greenland JC. Brisbane (Australia): Codon Publications; Dec 21, 2018.
2. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's disease in women and men: What's the difference? *J Parkinsons Dis* 2019;9(3):501-15.
3. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8(5):464-74.
4. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinsons Dis* 2018;8(s1):S3-S8.
5. Martínez-Ramírez D, Rodríguez-Violante M, Velázquez-Ávila ES, Cervantes-Arriaga A, González-Cantú A, Corona T, et al. Incidencia y distribución geográfica de la enfermedad de Parkinson en México. *Salud Publica Mex* 2020;62(6):873-5.
6. Navarro-Meza M, Morales-Sánchez EW, Pacheco-Moisés F, Ortiz GG. Hábitos alimentarios y factores sociodemográficos de pacientes con enfermedad de Parkinson en zonas rurales. *Nutr Hosp* 2015;32(6):2783-91.
7. Smeyne RJ, Noyce AJ, Byrne M, Savica R, Marras C. (2021). Infection and risk of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2021;11(1):31-43.
8. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(8):a009258.
9. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52(3):276-84.
10. Chu YT, Tai CH, Lin CH, Wu RM. Updates on the genetics of Parkinson's disease: Clinical implications and future treatment. *Acta Neurol Taiwan* 2021;30(3):83-93.
11. Salas-Leal AC, Sandoval-Carrillo A, Romero-Gutiérrez E, Castellanos-Juárez FX, Méndez-Hernández EM, La Llave-León O, et al. rs3764435 Associated with Parkinson's disease in Mexican Mestizos: Case-control study reveals protective effects against disease development and cognitive impairment. *Front Neurol* 2019;10:1066.
12. Romero-Gutiérrez E, Vázquez-Cárdenas P, Moreno-Macías H, Salas-Pacheco J, Tusié-Luna T, Arias-Carrión O. Differences in MTHFR and LRRK2 variant's association with sporadic Parkinson's disease in Mexican Mestizos correlated to Native American ancestry. *NPJ Parkinsons Dis* 2021;7(1):13.
13. García S, López-Hernández LB, Suarez-Cuenca JA, Solano-Rojas M, Gallegos-Arreola MP, Gama-Moreno O, et al. Low prevalence of most frequent pathogenic variants of six PARK genes in sporadic Parkinson's disease. *Folia Neuropathol* 2014;52(1):22-9.
14. Miranda-Morales EG, Sandoval-Carrillo A, Castellanos-Juárez FX, Méndez-Hernández EM, La Llave-León O, Quiñones-Canales G, et al. H1/H2 MAPT haplotype and Parkinson's disease in Mexican Mestizo population. *Neurosci Lett* 2019;690:210-3.
15. García S, Coral-Vázquez R, Gallegos-Arreola MP, Montes-Almanza LA, Canto P, García-Martínez FA, et al. Association of the

- rs1801133 variant in the MTHFR gene and sporadic Parkinson's disease. *Folia Neuropathol.* 2015;53(1):24-8.
16. García S, Cano-Martínez LJ, Coral-Vázquez RM, Coronel-Pérez A, Gómez-Díaz B, Toledo-Lozano CG, et al. Analysis of the rs13306560 functional variant in the promoter region of the MTHFR gene in sporadic Parkinson's disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2017;38(4):257-60.
17. Ruiz-Sánchez E, Yescas P, Rodríguez-Violante M, Martínez-Rodríguez N, Díaz-López JN, Ochoa A, et al. Association of polymorphisms and reduced expression levels of the NR4A2 gene with Parkinson's disease in a Mexican population. *J Neurol Sci* 2017;379:58-63.
18. Martínez HR, González-González H, Cantú-Martínez L, Rangel-Guerra R, Hernández-Castillo CD, Vergara-Saavedra JJ. PARKIN-coding polymorphisms are not associated with Parkinson's disease in a population from northeastern Mexico. *Neurosci Lett* 2010;468(3):264-6.
19. García S, Chavira-Hernández G, Gallegos-Arreola MP, Dávila-Maldonado L, García Martínez F, Montes Almanza LA, et al. The rs3857059 variant of the SNCA gene is associated with Parkinson's disease in Mexican Mestizos. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(6):445-9.
20. Dávila-Ortiz de Montellano DJ, Rodríguez-Violante M, Fresán A, Monroy-Jaramillo N, Yescas-Gómez P. Frecuencia de polimorfismos de nucleótido único y haplotipos de alfa-sinucleína asociados con la enfermedad de Parkinson esporádica en población mexicana. *Rev Neurol* 2016;63(8):345-50.
21. Salas-Leal AC, Salas-Pacheco SM, Gavilán-Ceniceros JAP, Castellanos-Juárez FX, Méndez-Hernández EM, La Llave-León O, et al. α -syn and SNP rs356219 as a potential biomarker in blood for Parkinson's disease in Mexican Mestizos. *Neurosci Lett* 2021;754:135901.
22. Sésar A, Cacheiro P, López-López M, Camiña-Tato M, Quintáns B, Monroy-Jaramillo N, et al. Synaptotagmin XI in Parkinson's disease: New evidence from an association study in Spain and Mexico. *J Neurol Sci* 2016;362:321-5.
23. Usmani A, Shavarebi F, Hiniker A. The cell biology of LRRK2 in Parkinson's disease. *Mol Cell Biol* 2021;41(5):e00660-20.
24. Heckman MG, Labbé C, Kolicheski AL, Soto-Beasley AI, Walton RL, Valentino RR, et al. Fine-mapping of the non-coding variation driving the Caucasian LRRK2 GWAS signal in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;83:22-30.
25. Fang J, Yi K, Guo M, An X, Qu H, Lin Q, et al. Analysis of LRRK2, SNCA, and ITGA8 Gene variants with sporadic Parkinson's disease susceptibility in Chinese Han population. *Parkinsons Dis* 2016;2016:3474751.
26. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* 1995;10(1):111-3.
27. Bonetti F, Brombo G, Zuliani G. The relationship between hyperhomocysteinemia and neurodegeneration. *Neurodegener Dis Manag* 2016;6(2):133-45.

28. Liu L, Zhang L, Guo L, Yu Q, Li H, Teng J, et al. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms may contribute to the risk of Parkinson's disease: A meta-analysis of 19 studies. *Neurosci Lett* 2018;662:339-45.
29. Kim TE, Seo JS, Yang JW, Kim MW, Kausar R, Joe E, et al. Nurr1 represses tyrosine hydroxylase expression via SIRT1 in human neural stem cells. *PloS one* 2013;8:e71469.
30. Le WD, Xu P, Jankovic J, Jiang H, Appel SH, Smith RG, et al. Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease. *Nat Genet* 2003;33(1):85-9.
31. Liu H, Liu H, Li T, Cui J, Fu Y, Ren J, et al. NR4A2 genetic variation and Parkinson's disease: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* 2017;650:25-32.
32. Siddiqui IK, Pervaiz N, Abbasi AR. The Parkinson disease gene SNCA: Evolutionary and structural insights with pathological implication. *Sci Rep* 2016;6:24475.
33. da Costa CA, Paitel E, Vincent B, Checler F. α -Synuclein lowers p53-dependent apoptotic response of neuronal cells abolishment by 6-hydroxydopamine and implication for Parkinson's disease. *J Biol Chem* 2002;277(52):50980-4.
34. Mata IF, Shi M, Agarwal P, Chung KA, Edwards KL, Factor SA, et al. A SNCA variant associated with Parkinson's disease and plasma α -synuclein level. *Arch Neurol* 2010;67(11):1350-6.
35. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009;41(12):1303-7.
36. Bi M, Kang S, Du X, Jiao Q, Jiang H. Association between SNCA rs356220 polymorphism and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 2020;717:134703.
37. Li C, Ou R, Chen Y, Gu X, Wei Q, Cao B, et al. Genetic modifiers of age at onset for Parkinson's disease in Asians: A genome-wide association study. *Mov Disord* 2021;36(9):2077-84.
38. Naushad SM, Hussain T, Alrokayan S, Kutala VK. Alpha synuclein (SNCA) rs7684318 variant contributes to Parkinson's disease risk by altering transcription factor binding related with Notch and Wnt signaling. *Neurosci Lett* 2021;750:135802.
39. Cheng F, Zheng W, Liu C, Barbuti PA, Yu-Taeger L, Casadei N, et al. Intronic enhancers of the human SNCA gene predominantly regulate its expression in brain in vivo. *Sci Adv* 2022;8(47):eabq6324.
40. Shimojo M, Madara JC, Pankow S, Liu X, Yates JR, Sudhof TC, et al. Synaptotagmin-11 mediates a vesicle trafficking pathway that is essential for development and synaptic plasticity. *Genes Development* 2019;33(5-6):365-76.
41. Wang C, Kang X, Zhou L, Chai Z, Wu Q, Huang R, et al. Synaptotagmin-11 is a critical mediator of Parkin-linked neurotoxicity and Parkinson's disease-like pathology. *Nature Communications* 2018;9(1):81.
42. Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, Annesi G, Brice A, Van Broeckhoven C, et al. Large-scale replication and heterogeneity in Parkinson disease genetic loci *Neurology* 2012;79(7):659-67.