

Estudio del microsatélite Rep-1 del gen alfa sinucleína en pacientes con la enfermedad de Parkinson idiopática

Study of the Rep-1 microsatellite of the alpha-synuclein gene in patients with idiopathic Parkinson's disease

Cristian G Marroquí-Sánchez,^{*,‡} Rogelio Paniagua-Pérez,^{*,§}
Paul Carrillo-Mora,^{*,¶} José A Martínez-Cortez,^{*,||}
Claudia Hernández-Arenas,^{*,**} Saul R León-Hernández,^{*,‡‡}
Antonio Verduzco-Mendoza,^{*,§§,¶¶} Adriana S Olmos-Hernández,^{*,§§,***}
Alberto Ávila-Luna,^{*,†††} Antonio Bueno-Nava,^{*,§§§} Arturo Gálvez-Rosas,^{*,¶¶¶}

Palabras clave:

enfermedad de Parkinson,
gen alfa-sinucleína,
microsatélite Rep-1.

Keywords:

Parkinson's disease,
alpha-synuclein gene,
Rep-1 microsatellite.

* Instituto Nacional de Rehabilitación
Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

Ciudad de México, México.

‡ Coordinación de
Neurociencias Básica.

§ Servicio de Bioquímica.

ORCID: 0000-0003-3274-2941

¶ Coordinación de
Neurociencias Clínica.

ORCID: 0000-0002-3178-7016

|| Servicio de Neurología.

ORCID: 0000-0002-8884-7489

** Servicio de Daño
Cerebral Adquirido.

ORCID: 0000-0001-8705-6717

†† Unidad de apoyo
a la Investigación.

ORCID: 0000-0002-8346-5422

Resumen

Introducción: la búsqueda de un biomarcador para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP) es crucial para la prevención de la discapacidad. En el gen alfa sinucleína (α -Syn), se ha identificado un dinucleótido de tipo microsatélite denominado Rep-1 que podría ser utilizado como un biomarcador de riesgo en la EP. **Objetivo:** el estudio de las variantes del microsatélite Rep-1 del gen α -Syn en pacientes con la EP. **Material y métodos:** estudio con 15 pacientes de EP y 15 controles. Posteriormente se les tomó una muestra de sangre periférica para la extracción de ADN genómico, la genotipificación de los repetidos dinucleótidos se realizó en un secuenciador de ADN ABI PRISM 3500xL. Las medias se compararon con una T de student y las proporciones con χ^2 de Pearson. El riesgo de la EP se midió utilizando OR e IC95% y con razones de probabilidad. El análisis multivariado se realizó con regresión logística binaria, usando el método de Wald hacia atrás. **Resultados:** en el análisis bivariado, en los casos fueron significativamente mayores en la proporción de la diabetes mellitus ($p = 0.032$) y de dislipidemia ($p = 0.008$). Los alelos largos (> 265 pb) tuvieron una razón de probabilidad de 1.37 veces mayor de ser observado en los casos que en los controles ($p = 0.09$). La regresión logística seleccionó a la dislipidemia ($p = 0.009$) y tabaquismo ($p = 0.093$) como factores de riesgo asociados a la EP. **Conclusión:** el tabaquismo, dislipidemia y los microsatélites mayores de 265 pb del gen α -Syn se asociaron a más riesgo de EP.

Abstract

Introduction: the search for a reliable biomarker for the diagnosis of Parkinson's disease (PD) is crucial for understanding the illness and preventing disability. In the alpha synuclein (α -Syn) gene, a microsatellite-type dinucleotide called Rep-1 has been identified that could be used as a risk biomarker in PD. **Objective:** the aimed of this study was to identify the variants of the Rep-1 microsatellite of the α -Syn gene in patients with PD. **Material and methods:** a study was conducted with 15 PD patients and 15 healthy controls. A peripheral blood sample was taken for genomic DNA extraction. Genotyping of the dinucleotide repeats was performed on an ABI PRISM 3500xL DNA sequencer.

Citar como: Marroquí-Sánchez CG, Paniagua-Pérez R, Carrillo-Mora P, Martínez-Cortez JA, Hernández-Arenas C, León-Hernández SR et al. Estudio del microsatélite Rep-1 del gen alfa sinucleína en pacientes con la enfermedad de Parkinson idiopática. Invest Discapacidad. 2025; 11 (1): 10-16. <https://dx.doi.org/10.35366/120411>



§§ Bioterio y Cirugía Experimental.

¶¶ ORCID: 0000-0003-0135-4559

*** ORCID: 0000-0002-7140-3486

††† ORCID: 0000-0002-4542-1883

§§§ ORCID: 0000-0003-0291-4554

¶¶¶ ORCID: 0009-0000-7353-2487

Correspondencia:

Dr. Arturo Gálvez Rosas

E-mail: art690615@yahoo.com.mx

Recibido: 17 de junio de 2024

Aceptado: 30 de octubre de 2024

Abreviaturas:

EP = enfermedad de Parkinson

PCR = reacción en cadena de la polimerasa

SNCA = proteína alfa-sinucleína

SNM = síntomas no motores

α -Syn = alfa sinucleína

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo complejo, asociado con un déficit motor y un amplio espectro de síntomas no motores (SNM), dando como resultado un padecimiento heterogéneo con fenotipos clínico-patológicos variables.^{1,2} Los SNM como el estreñimiento, alteraciones del sueño, hiposmia y depresión, se presentan años antes de la aparición de los síntomas motores y son comunes durante todo el curso de la enfermedad.^{3,4} Como sabemos, el diagnóstico clínico de la EP se realiza hasta que se presentan los síntomas motores, como temblor en reposo, disminución de movimiento o pausado (bradicinesia), rigidez muscular e inestabilidad postural, por lo tanto, es tardío debido a que 70% de las neuronas dopaminérgicas han degenerado en la sustancia negra parte compacta de los ganglios basales⁵ y la única forma de confirmar el diagnóstico es con la búsqueda de la marca patológica que son los cuerpos de Lewy, pero se realiza hasta que fallece el paciente.⁶

La forma más frecuente de la EP es el tipo idiopático que cuenta con alrededor de 90 a 95 % de los casos, usualmente referido como un síndrome, caracterizado por un inicio tardío y parkinsonismo en gran medida no heredable. La causa de los casos idiopáticos es desconocida, pero se considera que resultan de una combinación de factores medioambientales y genéticos.⁷

La EP tiene un número limitado de genes asociados a la enfermedad, pero existe una serie de evidencias

*Means were compared with a Student t-test and proportions with Pearson's χ^2 . The risk of PD was measured with OR and 95% CI. Multivariate analysis was performed with binary logistic regression, using the backward Wald method. **Results:** in the bivariate analysis, cases were significantly older ($p = 0.05$), had a higher proportion of diabetes mellitus ($p = 0.03$) and dyslipidemia ($p = 0.008$). Long alleles (> 265 bp) had a 1.37 times higher odds ratio of being observed in cases than in controls ($p = 0.09$). Logistic regression selected dyslipidemia ($p = 0.009$) and smoking ($p = 0.09$) as risk factors associated with PD. **Conclusion:** smoking, dyslipidemia and microsatellites longer than 265 bp of the α -Syn gene were associated with a higher risk of PD.*

que vinculan al gen alfa-sinucleína (α -Syn) con los casos familiares y esporádicos. Además, la proteína alfa-sinucleína (SNCA) es el principal componente de los cuerpos de Lewy y de las neuritas de Lewy, siendo ambas marcas patológicas características de la EP.⁸ El incremento de los niveles de expresión del gen α -Syn provoca la anormal agregación de la proteína SNCA y degeneración neuronal *in vivo*.^{9,10} La expresión del gen α -Syn es regulada por Rep-1, una secuencia de repetidos dinucleótidos tipo microsatélite localizada ~10kb río arriba del sitio de inicio de la transcripción, Rep-1 funciona como un modulador negativo de la transcripción del gen α -Syn, con variaciones en la longitud alélica, resultando en las diferencias en la regulación transcripcional del gen α -Syn y, en consecuencia, alterando la expresión misma.^{11,12}

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue analizar las variantes del microsatélite Rep-1 del gen α -Syn en pacientes con la EP idiopática de una muestra de la población del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra (INR-LGII).

MATERIAL Y MÉTODOS

Los participantes fueron reclutados por un médico neurólogo en el servicio de neurología y los controles sin la enfermedad fueron voluntarios de la consulta externa del INR-LGII, en la Ciudad de México entre los años 2022 y 2023. Todos los pacientes cumplieron con los criterios clínicos y los síntomas motores establecidos por los servicios de neurología y del servicio de daño cerebral adquirido para la EP. El estado funcional se determinó utilizando la escala de puntuación de Hoehn y Yahr,¹³ debido a que la mayoría de los pacientes con la EP que asistieron al INR-LGII fueron diagnosticados en otra institución o son pacientes subsecuentes de muchos años, la recolección de la información se realizó mediante un cuestionario clínico dirigido al

Tabla 1: Enfermedad de Parkinson con las comorbilidades asociadas y el modelo de regresión logística de pasos sucesivos hacia atrás (Wald).

	Parkinson N = 15 n (%)	Controles N = 15 n (%)	OR (IC95%)	T de Student	p
Edad (años), media $\pm$ DE	65 $\pm$ 6.366	61 $\pm$ 6.132	1.12 (0.99-1.27)	1.986	0.064
χ^2					
Género (femenino)	10 (66.7)	10 (66.7)	1.00 (0.21-4.56)	0.000	1.000
Hipertensión	7 (46.7)	3 (20.0)	3.50 (0.69-17.71)	2.400	0.121
Diabetes mellitus	4 (26.7)	0 (0.0)	No evaluable	4.615	0.032
Dislipidemia	9 (60.0)	2 (13.3)	9.75 (1.59-59.69)	7.033	0.008
Enfermedad de la tiroides	4 (26.7)	1 (6.7)	5.09 (0.49-52.28)	2.160	0.142
Tabaquismo	5 (33.3)	2 (13.3)	3.25 (0.51-20.37)	1.677	0.195
Ingesta de alcohol	11 (73.3)	9 (60.0)	1.83 (0.39-8.56)	0.600	0.439
Bradicinesia	15 (100)	0 (0.0)	No evaluable	30.00	0.000
Rigidez	15 (100)	1 (6.7)	16.00 (2.399-106.73)	26.25	0.000
Temblor	12 (80.0)	1 (6.7)	56.00 (5.127-611.71)	16.42	0.000
Inestabilidad postural	8 (53.3)	0 (0.0)	No evaluable	10.90	0.001
Escala de H & Y	2.5				
Paso 4			Exp B (IC95%)	B	p
Tabaquismo			6.12 (0.738-50.776)	1.812	0.093
Dislipidemia			14.06 (1.957-101.040)	2.644	0.009
DE = desviación estándar. IC95% = intervalo de confianza de 95%. La estimación terminó en el número de iteración 4 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de 0.001; Log de la verosimilitud -2: 31.0, R ² de Cox y Shell: 0.297, R ² de Nagelkerke: 0.397. Prueba omnibus, modelo χ^2 = 10.5 (p = 0.005)					

diagnóstico de la EP idiopática que está basado en datos clínicos y de acuerdo con los síntomas motores (bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural) que nos indican la confirmación del padecimiento, además, todos los participantes dieron su consentimiento informado. Los procedimientos fueron conducidos de acuerdo con la declaración de Helsinki y el estudio fue aprobado por el comité de investigación del INR-LGII con el número de registro 06/22.

Variantes del microsatélite Rep-1 del α -Syn

El ADN genómico se extrajo de sangre periférica utilizando el kit comercial *Puregene Blood Core Kit B* (Qiagen, Hilden, Alemania). Para el análisis de la longitud de los fragmentos de Rep-1 se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con la enzima ADN polimerasa *Amplitaq Gold* (*Applied biosystems*, Foster City, CA), los iniciadores fueron: Rep1-F (5'-FAM-CCTGGCATATTTGATTGCAA-3') y Rep1-R (5'-GACTGGCCCAAGATTAACCA 3'),¹⁴ y las

condiciones de amplificación fueron: 98 °C 30 seg, 35 ciclos de 98 °C 10 seg, 60 °C 30 seg y 72 °C 30 seg, y 72 °C 2 min. El genotipo de los repetidos dinucleótidos se realizó mediante el análisis de los productos de PCR en el analizador genético ABI 3500xL usando estándares GeneScan FAM 500 (*Applied Biosystems*, Foster City, CA). La longitud del alelo Rep1 se codificó de acuerdo a su tamaño; los alelos menores de 265 pb se denominaron alelos cortos, el alelo de 265 pb se denominó alelo intermedio y los alelos mayores de 265 se denominaron como alelos largos.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS V23 para Windows. Las medias se compararon con una T de student y las proporciones con χ^2 de Pearson. El riesgo de la EP se midió utilizando OR e IC95% y con razones de probabilidad. El análisis multivariado se realizó con regresión logística binaria, usando el método de Wald hacia atrás.

RESULTADOS

Se analizaron 30 pacientes, 15 con el diagnóstico de la EP idiopática y 15 controles. El promedio de edad en los pacientes con la EP idiopática fue de 65 ± 6.4 años, y de 61 ± 6.1 años en los controles sanos. En la **Tabla 1** se muestran los resultados para corroborar el diagnóstico clínico de los pacientes, las asociaciones entre la EP y varios factores relacionados. En este sentido, hubo una asociación entre la EP y la diabetes mellitus tipo II (0.032) y la dislipidemia ($p = 0.008$). Además, se observaron tendencias en otros padecimientos como la hipertensión arterial ($p = 0.121$), la enfermedad de la tiroides ($p = 0.142$) y el tabaquismo ($p = 0.195$). Por otra parte, en cuanto al género, hubo cinco (33.3%) hombres y 10 (66.7%) mujeres en ambos grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p = 1.000$) (**Tabla 1**).

Los resultados del análisis de regresión logística por pasos, ajustado por edad, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedad tiroidea, mostraron que la relación entre la EP idiopática y la dislipidemia fue estadísticamente significativa ($p = 0.009$), con un riesgo de 14.063 veces mayor de presentar la enfermedad, con un intervalo de confianza de 95% (*odds ratio* [OR]: 14.063; intervalo de confianza de 95% [IC95%]: 1.957-101.040).

La identificación de las variantes del microsatélite Rep-1, localizado en la región promotora del gen α -Syn, nos arrojó los genotipos de los pacientes con la EP idiopática y controles (**Tabla 2**). El análisis de los fragmentos mostró que el alelo Rep-1 de 265 pb fue el alelo más común en ambos grupos (63.3%), seguido por la variante Rep-1 de 267 pb con 20.0% en los pacientes y 23.3% en los controles.

A pesar de que fueron pocos pacientes, se pudieron formar tres grupos de variantes alélicas: alelo corto (246, 248, y 257 pb), alelo intermedio (265 pb) y el alelo largo (266 a 270 pb). Se observó una tendencia de los alelos largos, que fueron más comunes en los pacientes con la EP idiopática, sin encontrarse ningún alelo corto. La distribución de la frecuencia alélica en subgrupos y la probabilidad de riesgo muestra una tendencia de riesgo en los alelos largos. Estos resultados se presentan en la **Tabla 3**.

DISCUSIÓN

Como sabemos, la EP es un trastorno neurodegenerativo de progresión lenta e irreversible, cuyo diagnóstico clínico se realiza hasta que se presentan los síntomas motores, por lo tanto, es tardío. Cuando se manifiestan los síntomas de temblor en reposo, disminución de movimiento (bradicinesia),

Tabla 2: Genotipos en los pacientes con enfermedad de Parkinson y controles.

	Grupo Parkinson N = 15					Grupo Control N = 15				
	248	265	267	269	270	248	265	267	269	270
246	0					1				
257	0	0				0	0	1		
265	0	5	6	3		0	6	6	1	
266	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Tabla 3: Frecuencia de los subgrupos de los alelos de la variante rep-1 del gen α -Syn.

Variantes alélicas REP-1	Número de alelos (%)		RP	RV	p
	Park	Control			
1. Alelo corto: 246,248,257	0 (0.00)	3 (10.0)	—		
2. Alelo intermedio: 265	19 (63.3)	19 (63.3)	1.0	4.6	0.09
3. Alelo largo: 266 a 270	11 (36.7)	8 (26.7)	1.37		

REP-1 = repetido 1 del gen alfa sinucleína. Park = enfermedad de Parkinson. RP = razón de probabilidad. RV = razón de verosimilitud de χ^2 .

rigidez muscular e inestabilidad postural, el 70% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra parte compacta ya han degenerado.¹⁵ Por lo anterior, es importante la búsqueda de un biomarcador para el diagnóstico temprano del padecimiento, y una de las posibles opciones podría ser la identificación de las variantes del microsatélite Rep-1 del gen α -Syn.

En nuestro estudio, se observó una tendencia en la probabilidad de riesgo de la EP asociada con la variante larga de Rep-1. Es necesario confirmar este resultado en nuestra población, debido a que no se tienen estudios previos. La asociación entre el alelo largo Rep-1 y un incremento en el riesgo de la EP ha sido demostrada en diferentes estudios,^{16,17} mientras que el alelo corto se asocia con una reducción en el desarrollo de la enfermedad.^{18,19} En nuestra muestra, no se pudo confirmar un efecto protector del alelo corto, ya que la muestra de pacientes fue muy pequeña y no se encontraron alelos cortos en los pacientes con la EP idiopática.

El impacto de la longitud de la variante Rep-1 sobre el riesgo de desarrollar la EP se asocia con cambios en la expresión génica. Varios estudios han establecido un aumento de la expresión del gen α -Syn en sangre y en el sistema nervioso central en pacientes con la EP.^{20,21} La explicación de que los alelos largos Rep-1 predispongan a la EP a través de una mayor expresión del gen α -Syn puede estar interrelacionada con variantes que afectan la unión de los factores de transcripción.^{22,23}

Como sabemos, otro de los factores de riesgo fuertemente asociado a la EP es la edad, afectando a la población mayor de 50 años y limitándola en sus actividades diarias.^{24,25} En nuestro análisis, la edad mostró un valor significativo ($p = 0.057$), pero al realizar el análisis de regresión logística por pasos, este factor fue eliminado. Una de las principales limitaciones en los estudios de casos y controles de padecimientos de adultos mayores es la captación de los controles, ya que a esa edad es difícil encontrar un adulto mayor sano. Sin embargo, en nuestro estudio, la comparación entre edades de los participantes no mostró diferencia significativa al realizar el análisis de regresión logística por pasos.

Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la EP y el género, obteniéndose un valor de $p = 1.000$. A pesar que la EP tiene una mayor predominancia en el género masculino,²⁶ este resultado se explica por el tamaño reducido de la muestra.

Finalmente, en cuanto a los factores cardiometabólicos, como la dislipidemia, en nuestro estudio se encontró un riesgo estadísticamente significativo después de ajustar con otras variables. La dislipidemia es el factor de riesgo que se asocia fuertemente con la EP, tanto en el análisis bivariado como en el análisis multivariado por pasos, con significancia de $p = 0.008$ y $p = 0.009$ respectivamente, y con un riesgo 14.006 veces mayor. Numerosas investigaciones epidemiológicas han evaluado la relación entre la relación entre la dislipidemia y el riesgo de EP, pero los resultados han sido controvertidos.^{27,28} Nam y colaboradores en 2018 reportaron que la hipertrigliceridemia aumenta el riesgo de la EP.²⁹ Sin embargo, existen otros estudios que relacionan los altos niveles de colesterol y triglicéridos con un riesgo reducido de la EP.³⁰

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue que faltaron síntomas no motores por analizar, entre los que se encuentran el estreñimiento, las alteraciones del sueño, la pérdida del olfato y depresión, entre otros. Por otra parte, de las comorbilidades cardiometabólicas, se investigaron la DM II, HTA y la dislipidemia en forma dicotómica, sin tomar en cuenta los valores del índice de masa corporal (IMC) y aspectos bioquímicos, que también son valores importantes en la clasificación de la obesidad. Sin embargo, la limitante más importante, y que se mencionó previamente en la presente discusión, fue el tamaño reducido de la muestra debido a la dificultad para el reclutamiento de pacientes y controles. Esto se debe a que, a esa edad, es difícil encontrar adultos mayores con una enfermedad específica como lo es la EP y sujetos sanos mayores de 50 años, respectivamente.

CONCLUSIONES

Los sujetos con la variante larga de Rep-1 del gen α -Syn tienen un mayor riesgo de desarrollar la EP, mientras que la dislipidemia proporciona un riesgo significativamente alto de presentar dicha enfermedad. Dado que la EP en los adultos es una enfermedad multifactorial, es necesario aumentar el tamaño de la muestra para confirmar nuestros resultados y analizar otros factores, como los síntomas no motores. Esto podría permitir realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad, con la intención de iniciar un tratamiento más oportuno y, en consecuencia, mejorar la calidad de vida de las personas con la EP.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Laura Márquez y Nelly López de LaNaBio de la UNAM, a la Biol. Mónica G. Santamaría Olmedo del servicio de genética y al M en C. René Valdez Mijares del servicio de Bioquímica del INR-LII por su apoyo técnico

Referencias

- Morris HS, Spillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet* 2024; 403 (10423): 293-304.
- Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson disease. *Neurol Clin.* 2016; 34: 955-965.
- Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18 (7): 435-450.
- Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 22 Suppl 1: S41-S46.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015; 386: 896-912.
- Shahmoradian SH, Lewis AJ, Genoud C, Hench J, Moors TE, Navarro PP et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes. *Nat Neurosci.* 2019; 22 (7): 1099-1109.
- Correia-Guedes L, Mestre T, Outeiro TF, Ferreira JJ. Are genetic and Idiopathic forms of Parkinson's disease the same disease?. *J Neurochem.* 2020; 152 (5): 515-522.
- Stefanis L. α -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2 (2): a009399.
- Henderson MX, Trojanowski JQ, Lee VM. Alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease and related Alpha synucleinopathies. *Neurosci Lett.* 2019; 709: 134316.
- Kim S, Jeon BS, Heo C, Im PS, Ahn TB, Seo JH et al. Alpha-synuclein induces apoptosis by altered expression in human peripheral lymphocyte in Parkinson's disease. *FASEB J* 2004; 18(13): 1615-1617.
- Winkler S, Hagenah J, Lincoln S, Heckman M, Haugarvoll K, Lohmann-Hedrich K et al. Alpha-Synuclein and Parkinson disease susceptibility. *Neurology* 2007; 69 (18): 1745-1750.
- Pals P, Lincoln S, Manning J, Heckman M, Skipper L, Hulihan M et al. Alpha synuclein promoter confers susceptibility to Parkinson's disease. *ANN Neurol.* 2004; 56 (4): 591-595.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967; 17 (5): 427-442.
- Yong AC, Tan YJ, Zhao Y, Lu Z, Ng EY, Ng SY et al. SNCA Rep 1 microsatellite length influences non-motor symptoms in early Parkinson's disease. *Aging.* 2020; 12 (20): 20880-20887.
- Sherer TB, Betarbet R, Greenamyre JT. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Curr Opin Invest Drugs.* 2001; 2: 657-662.
- Xia Y, Rohan de Silva HA, Rosi BL, Yamamoto LH, Rimmler JB, Pericak-Vance MA et al. Genetic studies in Alzheimer's disease with an NACP/Alpha-synuclein polymorphism. *Ann Neurol.* 1996; 40: 207-215.
- Brighina L, Schneider NK, Lesnick TG, de Andrade M, Cunningham JM, Mrazek D et al. Alpha-synuclein, alcohol use disorders, and Parkinson disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15: 430-434.
- Spadafora P, Annesi G, Pasqua AA, Serra P, Ciro Candiano IC, Carrideo S et al. NACP-REP1 polymorphism is not involved in Parkinson's disease: a case-control study in a population sample from southern Italy. *Neurosci Lett.* 2003; 351: 75-78.
- Gatto NM, Rhodes SL, Manthripragada AD, Bronstein J, Cockburn M, Farrer M et al. Alpha-synuclein gene may interact with environmental factors in increasing risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology.* 2010; 35: 191-195.
- Iakovenko EV, Abramychova N, Fedotova E, Illarionovskiy SN. The SNCA-Rep1 polymorphic locus: association with the risk of Parkinson's disease and SNCA Gene Methylation. *Acta Naturae.* 2020; 12 (2): 105-110.
- Linnertz C, Saucier L, Ge D, Cronin KD, Burke JR, Browndyke JN et al. Genetic regulation of alpha-synuclein mRNA expression in various human brain tissues. *PLoS One.* 2009; 4 (10): e7480.
- Fuchs J, Tichopad A, Golub Y, Munz M, Schweitzer KJ, Wolf B. et al. *FASEB J.* 2008; 22 (5): 1327-1334.
- Cronin KD, Ge D, Manning P, Linnertz C, Rossoshek A, Orrison BM et al. Expansion of the Parkinson disease-associated SNCA-Rep1 allele upregulates human alpha-synuclein in transgenic mouse brain. *Hum Mol Genet.* 2009; 18 (17): 3274-3285.
- Zhang N, Yan Z, Xin H, Shao S, Xue S, Cesputaglio R et al. Relationship among α -synuclein, aging and inflammation in Parkinson's disease. *Exp Ther Med.* 2023; 27 (1): 1-16.
- Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15 (10): 565-581.
- Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's disease in women and Men: what's the difference? *J Parkinsons Dis.* 2019; 9 (3): 501-515.
- Huang X, Chen H, Miller WC, Mailman RB, Woodard JL, Chen PC et al. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22: 377-381.
- Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, Mailman RB, Ross GW. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia aging study. *Mov Disord.* 2008; 23: 1013-1018.

29. Nam GE, Kim SM, Ha K, Kim NH, Chung HS, Kim JW et al. Metabolic síndrome and risk of Parkinson disease: a nationwide cohort study. PLoS Med. 2018; 15: e1002640.
30. Huang X, Alonso A, Gou X, Umbach DM, Lichtenstein ML, Ballantyne CM et al. Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's disease: a prospective study. Mov Disord. 2015; 30: 552-559.

Financiamiento: se declara no haber recibido financiamiento para este estudio.

Uso de inteligencia artificial para generar textos: se declara que no se utilizó algún tipo de inteligencia artificial para generar la redacción de este manuscrito ni para la creación de las tablas.

Conflicto de intereses: se declara que no existe conflicto de intereses.