

ADN MITOCONDRIAL Y SU RELACIÓN CON LA APARICIÓN DE PRÓDROMOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN PACIENTES CON SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 22q11.2

Juan Alcayaga Jones^{a*}

^aEstudiante de Tecnología Médica, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.
Artículo recibido el 31 de marzo, 2021. Aceptado en versión corregida el 20 de julio, 2021.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de delección 22q11.2 (22q11.2 DS) es una alteración cromosómica donde se pierde material genético del cromosoma 22. 22q11.2 DS incluye manifestaciones clínicas sistémicas y neuropsiquiátricas, como la aparición temprana de la enfermedad de Parkinson (EP). En esta región existe un gen con actividad mitocondrial (*TXNRD2*) el cual se encarga de remover las sustancias reactivas del oxígeno (ROS) que se forman en la mitocondria. La EP es una patología neurodegenerativa caracterizada por la disminución de células dopaminérgicas en la substantia nigra del mesencéfalo. La mitocondria es un organelo cuyo material genético se encuentra expuesto a daño oxidativo por sus características, siendo las variantes puntuales las más comunes. Para evitar esto la mitocondria ha desarrollado diversos mecanismos antioxidantes como el sistema tiorredoxina reductasa-2, cuya principal proteína es el producto del gen *TXNRD2*. **Objetivos:** Comparar variantes en el ADN mitocondrial de pacientes que tienen 22q11.2 DS y pródromos de la enfermedad de Parkinson con aquellos que sólo poseen la delección. **Metodología:** Secuenciación masiva del ADNmt, análisis de secuencias en Galaxy y Excel y análisis estadístico en Prism9. Resultados: 12 pacientes con variantes mitocondriales, 3 de ellos con pródromos. Variantes en sitios de regulación, en ARNr y regiones codificantes. **Discusión:** Las variantes encontradas son producidas por daño oxidativo, genes de la cadena transportadora de electrones afectados. **Conclusión:** Disfunción mitocondrial y variantes en su material genético se ha visto relacionado con aparición de enfermedades neurodegenerativas, por lo que su investigación toma importancia en el tipo de pacientes estudiados.

Palabras clave: Síndrome de Delección 22q11.2, Enfermedad de Parkinson, Sustancias Reactivas del Oxígeno, Secuenciación Masiva, ADN mitocondrial.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de delección 22q11.2 (22q11.2 DS) es una enfermedad genética dada por pérdida de material genético en el brazo largo del cromosoma 22. Este síndrome se presenta en 1 de cada 3000 niños nacidos vivos, donde entre el 90 – 95% se producen por variantes de novo, mientras que el 5 – 10% restante lo hace de manera autosómica dominante¹.

Fue descrito en su comienzo como una afección de la niñez donde estos niños presentaban anomalías palatinas, aplasia tímica, hipoparatiroidismo y enfermedades cardíacas congénitas², pero no fue hasta la aparición de métodos diagnóstico más sensibles, como el FISH o el microarray, que se pudo detectar de mejor manera este síndrome en un mayor número de pacientes e incluir nuevas manifestaciones clínicas, entre ellas, la aparición temprana de la enfermedad de Parkinson².

Esta zona del cromosoma 22 es susceptible a la generación de duplicaciones, inversiones y delecciones³, esto debido a que en la región 22q11 existen zonas conocidas como Low Copy Repeats (LCR) los cuales son 95% similares ocasionando una recombinación homóloga no alélica dando como resultado una delección y una duplicación².

Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes encontramos las anomalías

cardiovasculares como la tetralogía de Fallot, truncus arteriosus, etc.; inmunodeficiencias, anomalías palatinas, anomalías endocrinas y gastrointestinales, también retraso en el desarrollo y manifestaciones neuropsiquiátricas como la enfermedad de Parkinson de inicio precoz².

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa caracterizada por presentar temblores, rigidez muscular y bradiquinesia, esto debido a la destrucción de las células dopaminérgicas de la substantia nigra del mesencéfalo⁴. Generalmente esta destrucción ocurre por la acumulación de una proteína mal plegada (α -sinucleína) llevando a la apoptosis de estas células⁵.

La EP se hace evidente a una edad avanzada en la mayoría de los pacientes, sin embargo, puede existir una aparición temprana (antes de los 50 años) en un 0.025% de los casos e interesantemente la ocurrencia entre la delección 22q11.2 y la EP de inicio precoz es de 0.4%^{1,5}.

Por tanto, los pacientes con 22q11.2 DS tienen de 50 a 70 veces más probabilidad de padecer esta enfermedad (2), esto debido a que se cree que en la región 22q11.2 existen genes que regulan la actividad de otros genes relacionados con la EP⁶.

Esta patología no aparece súbitamente, sino que por años se genera daño, es por esto que la Sociedad de Desórdenes del Movimiento propone que la EP

*Correspondencia: jalcayagaj@udd.cl
2021, Revista Confluencia, 4(1), 56-60



deber ser dividida en tres etapas⁷: una etapa pre-clínica, donde el daño neurodegenerativo ya comenzó, pero aún no se presentan signos o síntomas motores; una etapa prodrómica, donde se presentan signos y síntomas, pero no son suficientes para el diagnóstico; y finalmente la etapa clínica del Parkinson donde está ya puede ser diagnosticada al presentarse la triada típica que incluye temblores, rigidez muscular y bradiquinesia.

La etapa prodrómica es útil para estimar la progresión de la enfermedad en base a la probabilidad individual de cada paciente, ya que estos pródromos en sí son características que anteceden la aparición de una enfermedad; para detectarlos se buscan marcadores ya establecidos, como desórdenes de la fase REM del sueño, disautonomía, disfunción olfatoria, depresión, tenues señales motoras, entre otros⁸. A estas manifestaciones se les asigna un puntaje el cual se utiliza para calcular la probabilidad de progresión de la EP⁷.

Por otro lado está la mitocondria, organelo celular cuya principal función es la de generar energía en forma de ATP mediante el proceso conocido como respiración celular, sin embargo, este organelo presenta otras funciones como la mantener la homeostasis del calcio e inducir la apoptosis por vía intrínseca⁹. La mitocondria tiene su propio material genético de 16,569 pb y 37 genes, de los cuales 13 codifican para proteínas de la cadena transportadora de electrones, 22 para ARN de transferencia y 2 para ARN ribosomal⁹.

La cadena transportadora de electrones (CTE) es un proceso en el cual se movilizan electrones por las proteínas de esta cadena las cuales son el complejo I (NADH deshidrogenasa), II (succinato deshidrogenasa), III (ubiquinol-citocromo-c reductasa) y IV (citocromo c oxidasa), con el fin de generar una gradiente capaz de sintetizar ATP¹⁰. Durante este proceso se generan sustancias reactivas del oxígeno, como el anión superóxido, los cuales, en condiciones normales, son rápidamente reducidos por el complejo IV para formar agua y así reducir su toxicidad junto con los sistemas antioxidantes de la mitocondria¹¹.

En el estudio de Tanaka et al.¹² se demostró que al suprimir la expresión de la tiorredoxina reductasa 2 en modelos animales de 22q11.2 estos presentaban mayor concentración de ROS tanto al interior de la célula como al interior de la mitocondria a pesar de que los otros sistemas antioxidantes seguían en funcionamiento.

Hace 40 años aproximadamente se ha venido hablando de la relación entre la disfunción mitocondrial, la acumulación de ROS y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas¹³. En estudios anteriores se ha visto en un 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson delección de alguno de los

genes necesarios para la formación del complejo IV de la CTE, generando deficiencia en dicho complejo¹¹. Otro estudio menciona que el 60% de las autopsias cerebrales realizadas en pacientes con EP presentaban deficiencia en el complejo I y entre un 25 y 30% de las neuronas tenían deficiencia en el complejo IV¹⁴.

A pesar de toda la información existente en cuanto al síndrome de delección 22q11.2 no se ha podido establecer por qué la aparición temprana de la enfermedad de Parkinson se da en algunos pacientes y otros no. Es por esto que se propone que los pacientes con 22q11.2 DS, al tener una disminución en el producto del gen *TXNRD2*, acumulan sustancias reactivas del oxígeno, generando variantes en el ADN mitocondrial.

Es por esto que se plantea la siguiente pregunta: ¿los pacientes con 22q11.2 DS y pródromos de la enfermedad de Parkinson presentan diferencias en el número de variantes en el ADNmt vs aquellos pacientes que tienen sólo la delección?

Como posible hipótesis se plantea que: los pacientes que tienen 22q11.2 DS y pródromos de la enfermedad de Parkinson poseen más variantes en el ADN mitocondrial que aquellos pacientes que sólo tienen la delección.

Para lograr comprobar la hipótesis se espera comparar variantes en el ADN mitocondrial de los pacientes que tienen 22q11.2 DS y pródromos de la enfermedad de Parkinson con aquellos que sólo poseen la delección, por medio de la secuenciación del ADN mitocondrial de ambos grupos, comparando y caracterizando las variantes.

Para esto se utilizó secuenciación masiva para lograr conocer la secuencia del ADN, luego se analizaron los resultados para generar tablas con las cuales trabajar en el análisis estadístico.

METODOLOGÍA

El diseño del estudio es descriptivo de carácter cuantitativo y transversal. La población a estudiar son los pacientes que poseen el síndrome de delección 22q11.2, las muestra fueron obtenidas a partir del proyecto al cual se encuentra afiliada la investigación cumpliendo con los requerimientos bioéticos correspondientes y corresponden a 40 pacientes con delección 22q11.2, de los cuales 3 tienen pródromos de la enfermedad de Parkinson según los criterios de Berg. et al.

La muestra fue determinada por conveniencia. Los criterios de inclusión para estos pacientes es que deben ser mayores de 18 años y poseer el diagnóstico molecular de la microdelección 22q11.2; mientras que los criterios de exclusión son pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, pacientes que tengan otra alteración cromosómica, embarazadas, que padezcan claustrofobia o cualquier otro tipo de impedimento que dificulte el

estudio. Como variable independiente tenemos la cantidad de variantes en el ADN mitocondrial, mientras que la dependiente es la presencia de pródromos de la enfermedad de Parkinson.

Las muestras obtenidas fueron enviadas al laboratorio Novogene (<https://en.novogene.com/>) para ser secuenciadas mediante Next Generation Sequencing (NGS). De estas secuencias se obtuvieron los archivos crudos fastqsanger (uno forward y otro reverse), por lo que se recibieron 80 lecturas en total.

Estos archivos fueron descargados en la plataforma Galaxy versión 20.05 (<https://usegalaxy.org/>), una plataforma online dedicada al análisis genómico de secuencias obtenidas por NGS. Para hacer el análisis de las secuencias se utilizó el genoma de referencia hg19_rCRS.fa y para el análisis de las variantes el genoma de rCRS número GeneBank NC_012920.1.

Las tablas obtenidas del software Galaxy fueron importadas a Microsoft Excel versión 2019 para filtrar los datos y dejar los pacientes con las variantes de interés. Las variantes obtenidas fueron caracterizadas con la herramienta online MSeqDR y Mitomap.

Finalmente, a partir de los datos obtenidos en Excel se generó el análisis estadístico utilizando test de normalidad Shapiro-Wilk para posteriormente aplicar test de Mann-Whitney para evaluar significancia en el software GraphPad Prism ver. 9 comparando por una parte el número de variantes por grupo y por otra la frecuencia estas en los grupos.

RESULTADO

Primero se realizó el análisis de calidad de las secuencias generadas obteniendo que todas cumplieran con el requisito de calidad mínimo por lectura. A partir de estas secuencias y posterior al filtro realizado en Excel se obtuvo la Tabla 1. En verde podemos ver las variantes de los pacientes con 22q11.2DS y pródromos de la enfermedad de Parkinson y en celeste están las variantes de los pacientes que sólo tienen la delección. Se obtuvieron 12 pacientes con variantes de los cuales 3 corresponden al grupo caso (pacientes con 22q11.2 DS y pródromos de la enfermedad de Parkinson) y los otros 9 al grupo control (pacientes con 22q11.2 DS).

La Tabla 2 se pudo confeccionar a partir de los datos de secuenciación es la que incluye la caracterización de las variantes indicando el gen afectado, el tipo de gen, la variante en cuestión, el cambio en el transcrito y en cuál de los dos (o los dos) grupos pertenece. De esta tabla se observa que existen 7 variantes para genes de la región control para la replicación y transcripción del ADN, 6 variantes para los segmentos hipervariables, 2 variantes para ARN ribosomal, 7 variantes para el complejo I, 3 para el complejo III y 5 para el complejo IV. A partir de la tabla de interés se generó una lista de datos con el total de variantes por grupo que al analizar estadísticamente arrojó que los datos no se comportan de manera normal (CI 95%, p-value <0.0001) y los resultados del test de Mann-Whitney indica que sí existen diferencias significativas en los grupos (CI 95%, p-value 0.0003).

Tabla 1: Resultados de Interés donde se agrupan las muestras de acuerdo a las características de los pacientes

Variante	ID186	ID322	ID594	ID158	ID162	ID422	ID430	ID602	ID62	ID728	ID86	ID90
m.73A>G		X										
m.150C>T		x										
m.235A>G								X				
m.263A>G								X				
m.750A>G		X	X			X					X	
m.2706A>G									X		X	
m.2885T>C											X	
m.3010G>A											X	
m.3505A>G						X						
m.3547A>G												X
m.3552T>A		X										
m.6272A>G							X					
m.6340C>T					X							
m.6473C>T							X					
m.8116A>G											X	
m.9540T>C											X	
m.11719G>A				X								
m.13050A>G	X											
m.13263A>G	X											
m.14290T>C				X								
m.14833A>G										X		
m.15301G>A	X					X						
m.15326A>G	X			X		X					X	
m.16325T>C						X					X	
m.16362T>C						X						
m.16399A>G											X	
Total	4	4	1	3	1	6	2	2	1	1	9	1

A: Adenina; T: Timina; C: Citocina; G: Guanina



Tabla 2: Información de las variantes presente en los pacientes

Variante	Gen(es)	Tipo de Gen	Tipo de Variante	Naturaleza	Cambio Proteína	Presente en
m.73A>G	MT-CR; MT-HV2	No Codificante	Transición	NA	NA	Casos
m.150C>T	MT-CR; MT-HV2	No Codificante	Transición	NA	NA	Casos
m.235A>G	MT-CR; MT-HV2	No Codificante	Transición	NA	NA	Controles
m.263A>G	MT-CR; MT-HV2	No Codificante	Transición	NA	NA	Controles
m.750A>G	MT-RNR1	ARNr	Transición	NA	NA	Ambos
m.2706A>G	MT-RNR2	ARNr	Transición	NA	NA	Controles
m.2885T>C	MT-RNR2	ARNr	Transición	NA	NA	Controles
m.3010G>A	MT-RNR2	ARNr	Transición	NA	NA	Controles
m.3505A>G	MT-ND1	Codificante	Transición	No Sinónima	p.Thr67Ala	Controles
m.3547A>G	MT-ND1	Codificante	Transición	No Sinónima	p.Ile81Val	Controles
m.3552T>A	MT-ND1	Codificante	Transversión	Sinónima	p.Ala82Ala	Casos
m.6272A>G	MT-CO1	Codificante	Transición	Sinónima	p.Gly123Gly	Controles
m.6340C>T	MT-CO1	Codificante	Transición	No Sinónima	p.Thr146Ile	Controles
m.6473C>T	MT-CO1	Codificante	Transición	Sinónima	p.Ile190Ile	Controles
m.8116A>G	MT-CO2	Codificante	Transición	Sinónima	p.Glu177Glu	Controles
m.9540T>C	MT-CO3	Codificante	Transición	Sinónima	p.Leu112Leu	Controles
m.11719G>A	MT-ND4	Codificante	Transición	Sinónima	p.Gly320Gly	Controles
m.13050A>G	MT-ND5	Codificante	Transición	Sinónima	p.Glu238Glu	Casos
m.13263A>G	MT-ND5	Codificante	Transición	Sinónima	p.Gln309Gln	Casos
m.14290T>C	MT-ND6	Codificante	Transición	Sinónima	p.Glu128Glu	Controles
m.14833A>G	MT-CYB	Codificante	Transición	Sinónima	p.Ala29Ala	Controles
m.15301G>A	MT-CYB	Codificante	Transición	Sinónima	p.Leu185Leu	Ambos
m.15326A>G	MT-CYB	Codificante	Transición	No Sinónima	p.Thr194Ala	Ambos
m.16325T>C	MT-CR; MT-HV1	No Codificante	Transición	NA	NA	Controles
m.16362T>C	MT-CR; MT-HV1	No Codificante	Transición	NA	NA	Controles
m.16399A>G	MT-CR	No Codificante	Transición	NA	NA	Controles

NA: no aplica; ARNr: ácido ribonucleico ribosomal; *MT-CR*: Región control; *MT-HV2*: segmento hipervariable 2; *MT-RNR1*: ARN ribosomal 12S; *MT-RNR2*: ARN ribosomal 16S; *MT-ND1*: NADH deshidrogenasa subunidad 1; *MT-CO1*: citocromo c oxidasa subunidad 1; *MT-CO2*: citocromo c oxidasa subunidad 2; *MT-CO3*: citocromo c oxidasa subunidad 3; *MT-ND2*: NADH deshidrogenasa subunidad 2; *MT-ND3*: NADH deshidrogenasa subunidad 3; *MT-ND4*: NADH deshidrogenasa subunidad 4; *MT-ND5*: NADH deshidrogenasa subunidad 5; *MT-ND6*: NADH deshidrogenasa subunidad 6; *MT-CYB*: citocromo b; *MT-HV1*: segmento hipervariable 1; Thr: treonina; Ala: alanina; Ile: isoleucina; Val: valina; Gly: glicina; Glu: ácido glutámico; Leu: leucina; Gln: glutamina..

Una segunda lista de datos fue obtenida de la Tabla 1, con los cuales se compararon el total de variantes por paciente en los grupos, dando como resultado que el grupo de casos tiene 9 variantes con un promedio de 3 variantes por pacientes, mientras que el grupo control posee un total de 26 variantes con un promedio de 2.889 variantes por pacientes.

El grupo que presentó más coeficiente de variación fue el control con 97.05%. De estos datos se obtuvo que no se comportan de manera normal (CI 95%, p-value 0.0042) y según lo obtenido en el test de Mann-Whitney no se ven diferencias significativas en los grupos.

DISCUSIÓN

Resulta interesante que del total de variantes 15 corresponden a regiones codificantes para la cadena transportadora de electrones, dentro de las cuales el complejo III es el más afectado. Junto con esto se

observa que las variantes son producto de daño oxidativo, lo que apoya la idea de que el mecanismo que produce estas variantes es la acumulación de ROS, tal como indica Fernández et al. Donde demuestra que el exceso de ROS en modelos animales lleva a la disfunción mitocondrial y generación de daño oxidativo, dándole un rol importante a la disfunción mitocondrial como un evento importante en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson¹⁵.

Al igual que otras publicaciones, las muestras estudiadas presentan variantes en los complejos I, III y IV^{16,17}. El año 2016 la revista *Neurobiology of Aging* publicó un estudio que tuvo como objetivo analizar las variantes en el ADNmt de 180 pacientes con EP para entender la etiología desde un punto de vista mitocondrial encontrando una asociación entre esta patología y variantes en los genes *MT-CO1*, *MT-CO2*

y *MT-CYB*¹⁸, variantes que se encuentran en los pacientes de este trabajo.

Uno de los problemas que suponía realizar este estudio es que los hallazgos de daño oxidativo en pacientes con EP se habían visto en autopsias de cerebro principalmente^{11,14,19}, por lo que no era seguro encontrar variantes en ADN extraído de leucocitos, sin embargo, la revista *Movement Disorders* muestra un artículo donde se demuestra que sangre periférica puede ser utilizada como muestra representativa de daño oxidativo en pacientes con la forma prodrómica y clínica de le EP²⁰.

CONCLUSIÓN

Pese a que en número el grupo control presenta mayor número de variantes que el grupo control lo relevante es el tipo de variantes, por lo que la caracterización de estas variantes fue uno de los hallazgos principales de este trabajo, caracterización que se logró gracias a la secuenciación y el análisis de esta.

Realizar este tipo de experiencias en el pregrado permitió generar y desarrollar competencias dentro del área de la investigación, área crucial y que va muy de la mano con el quehacer del profesional Tecnólogo Médico.

Como limitante del estudio está el tamaño muestral ya que fue drásticamente reducido de 40 muestras a 12, lo que se defiende (en parte) con la prevalencia de enfermedades raras, pero más estudios son necesarios para generar una real y estadísticamente significativa recolección de datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boot E, Bassett AS, Marras C. 22q11.2 deletion syndrome-associated Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;6(1):4–6.
2. Mcdonald-mcginn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstinn JAS, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:1–19.
3. Beverly E. Molecular Mechanisms and Diagnosis of Chromosome 22Q11.2 Rearrangements. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):11–8.
4. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Volkman J, Schrag A, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:1–21.
5. Zaleski C, Bassett AS, Tam K, Shugar AL, Chow EWC. The Co-Occurrence of Early Onset Parkinson Disease and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;(3):525–8.
6. Ogaki K, Ross OA. Chromosome 22q11.2 deletion may contain a locus for recessive early-onset Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2014;20(9):945–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.06.020>
7. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR. CME MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease Key Definition Features of Prodromal PD. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600–9.
8. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Publ Gr.* 2016;12(11):622–34.
9. Friedman JR, Nunnari J. Mitochondrial form and function. *Nat Rev.* 2014;505:335–43.
10. Chen J-Q, Cammarata PR, Baines CP, Yegar JD. Regulation of Mitochondrial Respiratory Chain Biogenesis by Estrogens/Estrogen Receptors and Physiological, Pathological and Pharmacological Implications. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793(10):1540–70.
11. Winklhofer KF, Haass C. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *BBA - Mol Basis Dis* [Internet]. 2010;1802(1):29–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.08.013>
12. Tanaka T, Hosoi F, Yamaguchi-Iwai Y, Nakamura H, Masutani H, Ueda S, et al. Thioredoxin-2 (TRX-2) is an essential gene regulating mitochondria-dependent apoptosis. *EMBO J.* 2002;21(7):1695–703.
13. Nonn L, Williams RR, Erickson RP, Powis G. The Absence of Mitochondrial Thioredoxin 2 Causes Massive Apoptosis, Exencephaly, and Early Embryonic Lethality in Homozygous Mice. *Mol Cell Biol.* 2003;23(3):916–22.
14. Chen C, Turnbull DM, Reeve AK. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease — Cause or Consequence? *Biology (Basel).* 2019;8(38):1–26.
15. Fernandez A, Meechan DW, Karpinski BA, Paronett EM, Bryan CA, Rutz HL, et al. Mitochondrial Dysfunction Leads to Cortical Under-Connectivity and Cognitive Impairment. *Neuron* [Internet]. 2019;102(6):1127–1142.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.013>
16. Grünwald A, Kumar KR, Sue CM. New insights into the complex role of mitochondria in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2019;177(April 2018):73–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.09.003>
17. Park JS, Davis RL, Sue CM. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(5).
18. Coxhead J, Kurzawa-Akanbi M, Hussain R, Pyle A, Chinnery P, Hudson G. Somatic mtDNA variation is an important component of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2015 Aug 18 [cited 2020 Nov 29];38:217.e1–217.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.036>
19. Guo C, Sun L, Chen X, Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res* [Internet]. 2013 Jul 25 [cited 2019 Oct 18];8(21):2003–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25206509>
20. Smith AM, Depp C, Ryan BJ, Johnston GI, Alegre-Abarrategui J, Evetts S, et al. Mitochondrial dysfunction and increased glycolysis in prodromal and early Parkinson's blood cells. *Mov Disord.* 2018;33(10):1580–90.

