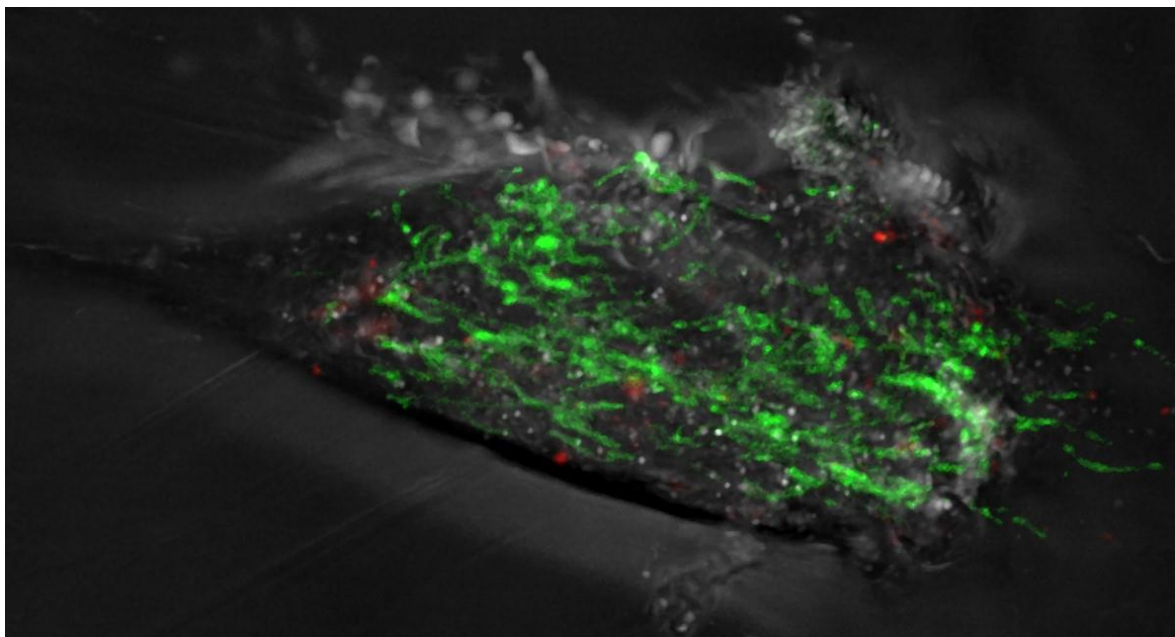


Barcelona, lunes 25 de marzo de 2024

## **Determinan que las mutaciones del ADN mitocondrial podrían predecir el párkinson**

- Un estudio señala que las deleciones, alteraciones del ADN mitocondrial que suponen la pérdida de material genético en la secuencia de ADN, se producen años antes de la aparición de los síntomas motores y cognitivos del párkinson
- El seguimiento de pacientes con trastorno del sueño, considerado un estadio inicial de la enfermedad, sugiere que las deleciones podrían ser un marcador temprano de enfermedades cerebrales graves



Fibroblasto de paciente de párkinson, con mitocondrias (verde) y fragmentos de mitocondrias dañadas (rojo). / IIBB-CSIC

Investigadores del CSIC, el Hospital Clínic-IDIBAPS y la Universidad de Barcelona han analizado muestras de 71 pacientes con trastornos de conducta del sueño en la fase REM, considerada un estadio inicial de la enfermedad de Parkinson. El estudio, publicado en la revista eBioMedicine, del grupo The Lancet, muestra que los pacientes con este tipo de trastorno presentan en el líquido cefalorraquídeo niveles elevados de ADN mitocondrial con deleciones, mutaciones en las que la secuencia de ADN ha perdido algún fragmento del material genético, que actúan como mecanismo molecular primario del proceso

neurodegenerativo asociado a la aparición de los síntomas motores y cognitivos del párkinson.

La enfermedad de Parkinson se asocia a una disfunción en las mitocondrias, los orgánulos encargados, entre otras cosas, de suministrar energía a las células. Algunos estudios han demostrado que en el líquido cefalorraquídeo de pacientes de párkinson se observa que el ADN mitocondrial presenta defectos, lo que sería un indicador de ese funcionamiento defectuoso. Sin embargo, lo que está sin esclarecer es si ese malfuncionamiento mitocondrial es una consecuencia de la enfermedad de Parkinson o es previo, y es una de las causas de la enfermedad.

Esto es lo que ha intentado esclarecer ahora un equipo liderado por **Ramon Trullas**, investigador del CSIC en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC) y **Alex Iranzo**, del Servicio de Neurología del Hospital Clínic de Barcelona y de la Universidad de Barcelona, y jefe del grupo de investigación de neurofisiología clínica del IDIBAPS; ambos vinculados al CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

En el trabajo, que se publica en la revista eBioMedicine y que se ha realizado gracias a la financiación de la Fundación Michael J. Fox, los investigadores han estudiado una cohorte de pacientes con trastorno de conducta del sueño durante la fase REM (IRBD, por sus siglas en inglés). Este trastorno consiste en una alteración de la fase de sueño profundo que se caracteriza por la falta de relajación muscular y la ejecución de movimientos bruscos y violentos de las extremidades y el tronco que pueden estar relacionados con sueños agresivos. Muchos pacientes con ese trastorno acaban desarrollando, al cabo de años, o bien párkinson o bien demencia de cuerpos de Lewy, razón por la cual se considera que podría ser un estadio temprano de estas enfermedades. En ambas, se forman unos depósitos redondos y anormales de proteína (llamados cuerpos de Lewy) en el cerebro asociados a la muerte de las neuronas.

La supervivencia de las neuronas, a diferencia de la mayoría de las células del cuerpo, depende en gran parte de la energía que proporcionan las mitocondrias, que son orgánulos intracelulares que poseen su propio ADN para funcionar correctamente. La presencia de ADN mitocondrial circulante con deleciones indica que las mitocondrias no pueden proporcionar la energía suficiente para que las neuronas mantengan su actividad y supervivencia a largo plazo.

En colaboración con la Unidad de trastornos del sueño del Hospital Clínic de Barcelona, el equipo ha podido analizar muestras de 71 pacientes. De ellos, 34 fueron diagnosticados con trastorno de conducta del sueño durante la fase REM y, años después, desarrollaron la enfermedad de Parkinson o demencia de cuerpos de Lewy; 17 fueron diagnosticados también con trastorno de conducta del sueño en fase REM, pero permanecieron libres de enfermedad; y 20 conformaban un grupo de control sin trastorno de conducta del sueño ni parkinsonismo.

“Hemos encontrado que los pacientes con trastorno de la conducta del sueño en fase REM tienen niveles más altos de ADN mitocondrial con deleciones en comparación con el grupo control”, apunta Ramon Trullás, profesor de investigación del CSIC y líder del grupo de CIBERNED Mecanismos moleculares de neurodegeneración.

**Margalida Puigròs**, investigadora del IIBB-CSIC y primera autora del trabajo, explica que “los pacientes con trastorno de conducta del sueño en fase REM, tanto los que desarrollaron párkinson posteriormente como los que no, presentaron más ADN mitocondrial circulante con deleciones -es decir, que han perdido algún fragmento de material genético- en el líquido cefalorraquídeo que el grupo control. Pero el hallazgo más relevante es que hemos observado que la cantidad de ADN con deleciones está relacionada con el tiempo en que los pacientes con trastorno de conducta del sueño tardarán en manifestar los síntomas clínicos de la enfermedad de Parkinson”. Es decir, a más deleciones, antes aparecerá la enfermedad.

Estos resultados sugieren que la disfunción del ADN mitocondrial es un mecanismo molecular primario de la cascada fisiopatológica que precede a la manifestación clínica motora y cognitiva de la enfermedad de Parkinson.

Margalida Puigròs, Anna Calderon, Daniel Martín-Ruiz, Mònica Serradell, Manel Fernández, Amaia Muñoz-Lopetegui, Gerard Mayà, Joan Santamaria, Carles Gaig, Anna Colell, Eduard Tolosa, Alex Iranzo and Ramon Trullas. **Mitochondrial DNA deletions in the cerebrospinal fluid of patients with idiopathic REM sleep behaviour disorder.** *eBioMedicine*: DOI: [doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105065](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105065)

**Mercè Fernández / CSIC Comunicación Cataluña**

[comunicacion@csic.es](mailto:comunicacion@csic.es)