

Revisión

A Velarde-Avalos,¹ AN Arias-Rincón,¹ FC Arrezola-Tejeda,¹ FD Castañeda-Achutigui¹

¹De partamento de Farmacobiología, Centro universitario de ciencias exactas e ingenierías, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco.

Modelos clásicos de inducción de parkinsonismo y su comparación con la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson

Classical models of induction of Parkinsonism and its comparison with the pathophysiology of Parkinson disease

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada principalmente por la muerte de las células dopaminérgicas de la sustancia negra (SN) de la parte compacta y por la disminución en los niveles de dopamina en las terminales estriatales, responsables de la mayoría de las alteraciones motoras características de esta enfermedad. Estas alteraciones bioquímicas y motoras, son reproducidas por diferentes fármacos (anfetaminas, reserpina), modelos basados en el uso de plaguicidas (rotenona y paraquat) y modelos donde se utilizan sustancias tóxicas (MPTP y 6-hidroxidopamina). Todos estos modelos se caracterizan por inducir modificaciones estructurales o funcionales de la transmisión dopaminérgica nigroestriada. Sin embargo, ninguno de estos modelos es capaz de reproducir en su totalidad todos los procesos fisiopatológicos y las características clínicas que en este padecimiento se presentan. Por lo que en este trabajo se hace una revisión de los principales modelos basados en el uso de plaguicidas, modelos farmacológicos y uso de toxinas, y su relevancia para el estudio de la enfermedad, dando especial enfoque en los mecanismos de acción de estos modelos.

Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, 6-hidroxidopamina, MPTP, paraquat, rotenona

Abstract

Parkinson disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized mainly by the death of dopaminergic cells in the substantia nigra (SN) pars compacta and decrease in the levels of dopamine in striatal terminals, responsible for most of the characteristic motor abnormalities. These biochemical and motor disturbances are reproduced by different drugs (amphetamines, reserpine), models based on the use of pesticides (paraquat and rotenone) and models where toxic substances (MPTP and 6-hydroxydopamine) were used. All these models are characterized by structural or functional changes induced by nigrostriatal dopaminergic transmission. However, none of these models is able to reproduce in full all pathophysiological processes and clinical features in this condition are presented. So there will be a review of the main models based on the use of pesticides, pharmacological models and use of toxins and their relevance to the study of disease, with special focus on the mechanisms of action of these models

Keywords

6-hydroxydopamine, MPTP, paraquat, Parkinson's disease, rotenone

Correspondencia:

A Velarde-Avalos.
Departamento de farmacobiología. División de ciencias básicas.
Centro universitario de ciencias exactas e ingenierías.
Boulevard Gral. Marcelino García Barragán 1421, Olímpica,
C.P. 44430, Guadalajara, Jalisco.
Teléfono: 01 33 1378 5900.
Correo electrónico: adyvel61@hotmail.com

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurológica degenerativa y progresiva del sistema nervioso central (SNC), en cuyo cuadro clínico se manifiestan síntomas principalmente motores. Esta sintomatología está acompañada de trastornos provocados por un mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo. Se ha demostrado que esta patología en etapas avanzadas afecta los estados cognitivo y autonómico, viéndose lo anterior reflejado en funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, memoria, lenguaje e incluso pueden llegar a presentarse cuadros demenciales.

Una de las principales características histopatológicas de esta enfermedad es la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en el área ventral de la sustancia nigra (SN), lo que conlleva a trastornos motores; aunque diversas líneas de evidencia señalan que en algunos casos la pérdida dopaminérgica se acompaña de deficiencias colinérgicas y de otros neurotransmisores que implican la expresión de otros síntomas no motores. Se proponen diversos mecanismos como causa de esta patología, algunos de ellos perfectamente fundamentados y de carácter principalmente ambiental y genético. Dentro de estos mecanismos se incluye como factor principal el estrés oxidativo, como respuesta a radicales libres; la disfunción mitocondrial, alteración del citoesqueleto neuronal y finalmente apoptosis, como consecuencia de procesos subyacentes; gases tóxicos emitidos ambientalmente, manganoso, organofosforados, monóxido de carbono y radicales ionizantes.

Se han desarrollado e investigado diversos modelos experimentales, que señalan el o los posibles mecanismos etiológicos de la enfermedad a base de fármacos, pesticidas, toxinas y modelos transgénicos, para poder desarrollar e innovar nuevas moléculas que favorezcan la neuroprotección y disminuyan la muerte neuronal neurodegenerativa característica de la EP. Por lo que en este trabajo de revisión se describen los

principales modelos y mecanismos de inducción de EP, basados en el uso de plaguicidas, farmacológicos y uso de toxinas.

Rotenona

La rotenona es un pesticida orgánico extraído de las raíces de algunas plantas tropicales de los géneros *Lonchocarpus* y *Derris*. Posee una alta liposolubilidad por lo que se facilita su transporte a través de barreras biológicas y membranas celulares.¹ Se ha demostrado que la inyección intracerebral de rotenona inhibe del complejo mitocondrial I, lo que provoca una alteración en los niveles energéticos exclusivo únicamente de las células dopaminérgicas. Trabajos realizados por Bertabet en el 2000, demostraron que la administración (2-3 mg/Kg/día) provoca la inhibición del complejo I de la cadena mitocondrial, a un nivel similar a la que se reportaba en pacientes con la EP. Además, se observó una degeneración nigroestriatal altamente selectiva y la presencia de inclusiones citoplasmáticas de α -sinucleína positivos, similares a los cuerpos de Lewy en neuronas dopaminérgicas de la SN.^{2,3} Sin embargo aún se discute la toxicidad selectiva de la rotenona. Estudios recientes han demostrado si esta toxicidad selectiva se ve potenciada en ratones por la inhibición del gen NADH deshidrogenasa ubiquinona proteínas Fe-S 4 (NDUFS4).⁴ Este gen codifica para el complejo mitocondrial I, que como se mencionó anteriormente, es inhibido por la rotenona, ya que este es su principal mecanismo de acción sobre el daño provocado a las neuronas dopaminérgicas.

Trabajos realizados en nuestro laboratorio han demostrado que la administración de rotenona (8 mg/kg) durante 10 días, por vía intraperitoneal a ratas de 60 días de edad posnatal, muestran una disminución en el número de células vivas (dopaminérgicas), en comparación al grupo control (*Figura 1*).

Ratas tratadas con rotenona 2 mg/kg (s.c.) por 35 días, han demostrado una disminución en los niveles

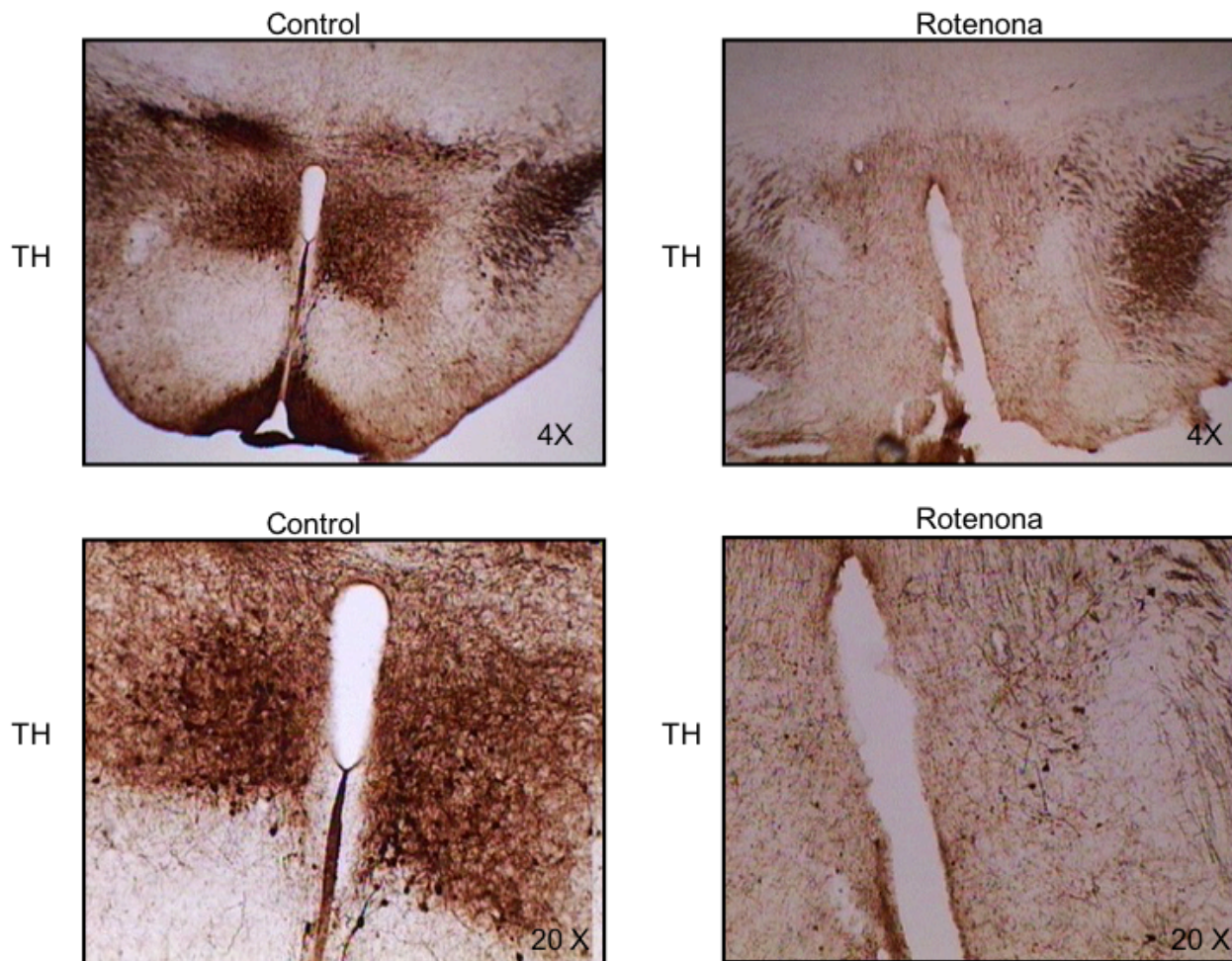


Figura 1. Efecto de la administración de rotenona (8 mg/kg) a ratas de 60 días de edad, en la inmunorreactividad de la tirosina hidroxilasa.

de dopamina (70%-80%) además de la muerte de las células dopaminérgicas, lo cual refleja un deterioro en las funciones motoras, también presentaron estados de inmovilidad (catalepsia). En este mismo trabajo se demostró una disminución del 60% en los niveles de enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y glutatión, que contribuyen al daño neuronal.⁵

A continuación se presentan algunas características que son importantes para considerar a la rotenona como uno de los principales modelos de inducción de Parkinson:

1) Reproduce la mayor parte de los trastornos motores y las características histopatológicas de la EP, incluso cuerpos de Lewy y algunas afecciones asociadas al α -sinucleína.^{1,6}

2) La rotenona y otros pesticidas son potentes inhibidores de la respiración mitocondrial y están asociados con una alta incidencia de parkinsonismo esporádico entre la población principalmente de zonas rurales.⁷

3) Presenta alta liposolubilidad, por lo que atraviesa fácilmente barreras biológicas sin depender de transportadores; aunque en ocasiones estos pueden favorecer dicho proceso.⁸

Dentro de los inconvenientes para la utilización de rotenona como agente causal de parkinsonismo se encuentra su alta fotoreactividad, por lo que tiende a degradarse al contacto con fotones. Su principal desventaja es la baja hidrosolubilidad que presenta, lo que dificulta la elección del vehículo apropiado,

así como de la adecuada vía de administración que ocasione el efecto deseado y un índice de mortalidad bajo en los especímenes tratados.⁹

Es importante mencionar que generalmente este insecticida se disuelve en compuestos polares con la ayuda de compuestos surfactantes como la carboximetilcelulosa (CMC) o el aceite de ricino, debido a la alta lipofilidad que presenta. La solubilización con dimetilsulfóxido (DMSO) puede minimizar el uso de surfactante o inclusive impedirlo, todo depende de la cantidad de pesticida que se desee solubilizar.^{3,6}

Paraquat

Paraquat (dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo), es un herbicida de nitrógeno cuaternario, utilizado en la agricultura para el control de maleza. Su relación etiológica con la EP es relativamente nueva; ya que aunque desde los años 80's se tenían indicios sobre intoxicaciones agudas y muertes ocasionadas por paraquat, se desconocía su relación con esta enfermedad; hasta que se comparó la similitud estructural que compartía con MPP+ y se dedujo que posiblemente compartían la misma farmacodinamia.¹⁰

Los primeros trabajos experimentales que mencionan la posible relación de paraquat con la EP, fue realizada por Barbaeu en 1984, en donde se relacionaba la patogénesis del parkinsonismo con la embriaguez, el manganeso, el MPTP y algunos pesticidas; entre ellos, paraquat. Estudios recientes han demostrado experimentalmente que el paraquat produce aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), agregaciones de α -sinucleína o cuerpos de Lewy y lesiones neuroselectivas de la SN, características de la EP, lo que ocasiona el cuadro clínico característico de la EP.^{8,11}

El mecanismo de acción del paraquat se asemeja de manera parcial al del catión MPP+, tal como lo propuso Barbaeu en 1984, el paraquat en su estado de catión divalente (paraquat++) puede someterse a la vía redox en microglía, a través de diaforasas celulares como la NADPH oxidasa y la óxido nítrico sintasa (NOS), lo que da como resultado un

catión monovalente (paraquat+) acompañado de la producción de superóxido que conlleva a estrés oxidativo y por ende a una citotoxicidad, además, el mismo catión monovalente es reconocido por el transportador a dopamina (DAT), lo que provoca una acumulación en las neuronas dopaminérgicas y esto a su vez a generación de superóxido y especies reactivas de dopamina ocasionado por el establecimiento de nuevos ciclos redox intracelulares, lo que conlleva a la neurotoxicidad dopaminérgica.⁸

Actualmente los modelos de parkinsonismo con paraquat, se realizan mayormente con su catión divalente (paraquat++), aunque también se realizan con su forma estable (paraquat). Las investigaciones y modelados con paraquat incluyen estudios in vitro con células de rata, así como modelos in vivo con insectos del género *Drosophila*, ratones de la cepa C57BL/6 e inclusive estudios epidemiológicos relacionados a la salud ocupacional en humanos.¹²⁻¹⁴ Las concentraciones utilizadas en estudios in vitro van desde 30 μ M hasta 10 mM para inducir parkinsonismo, en estudios in vivo se utilizan dosis de 0.4 mg/Kg hasta 60 mg/kg, esto varía según de la vía de administración que se maneje.

Anfetaminas

Las amfetaminas son ampliamente usadas como psicoestimulantes. Además de sus propiedades adictivas, los derivados de la amfetamina tales como p-cloroamfetamina (PCA), metanfetamina, 3,4-metilendioxi metanfetamina (MDMA) y fenfluramina también son altamente neurotóxicos. Posee la peculiaridad de atravesar la barrera hematoencefálica.¹⁵

Entre los efectos de la metanfetamina se encuentra agotamiento psicológico, físico y cognitivo, dado por el bloqueo constante de las señales somáticas como el sueño y el hambre que advierten sobre el deterioro funcional progresivo. En estos casos, una vez que la droga desaparece totalmente del organismo, pueden presentarse estados de gran agitación psicomotriz, asociados con conductas violentas y delirios de persecución muy semejantes a los que aparecen en los cuadros de esquizofrenia paranoide.^{16,17}

Se ha evidenciado que los pacientes con trastornos debido al uso de metanfetaminas tenían 76% de probabilidades de desarrollar la EP, en comparación con aquellas personas que no usaban esta droga con frecuencia. Aunque en el estudio puntualizan que este riesgo solo ocurre en las personas que consumen sobredosis de metanfetaminas, no es así en los pacientes que la consumen con fines médicos como parte de un tratamiento debidamente estructurado.¹⁸

El mecanismo por el cual la metanfetamina induce en la neurotoxicidad in vivo aún es controvertido. Trabajos realizados por Guillot en 2008, han demostrado que las anfetaminas producen un aumento dramático en los niveles de dopamina en el citosol, lo que resulta en estrés oxidativo.¹⁹

Reserpina

A finales de la década de los cincuenta se demostró que la administración sistémica de reserpina provocaba una disminución de dopamina al bloquear el almacenamiento vesicular, observándose la aparición de síntomas heterogéneos, tales como síntomas motores observados en la EP, como temblor, rigidez, acinesia y alteraciones posturales y de la marcha, además, se presentan efectos sedantes en los animales después de la administración de reserpina, acompañado por signos de ptosis palpebral, hipocinesia, rigidez, catatonía e inmovilidad.²⁰⁻²²

Trabajos realizados por Heeringa y Abercrombie, demostraron que después de la administración de reserpina se observaba una disminución en los niveles de dopamina tanto en la SNpc y del cuerpo estriado, alcanzando niveles de disminución de hasta un 85%. También se ha demostrado que la reserpina provoca un aumento en los niveles de aminoácidos excitatorios en los ganglios basales.²³ Además la administración de reserpina induce un aumento en los niveles de glutamato en el núcleo subtalámico y en los ganglios basales.²⁴ Sin embargo, este modelo presenta algunas desventajas para ser utilizado como modelo biológico para tratar de entender la patogenia de EP, debido a que los efectos que produce la reserpina son transitorios, no produce una disminución exclusiva de dopamina, sino que

también se ven afectados otros neurotransmisores y además no provoca daño o cambios morfológicos en las neuronas dopaminérgicas de la SNpc que son característicos de la EP, y por último provoca la liberación de aminoácidos que no están directamente relacionados con la EP.²⁵

MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina)

El descubrimiento del MPTP se produjo en 1982 en California, cuando la síntesis de un derivado de la meperidina, el MPP (1-metil-4-fenilpiridinio), dio lugar en uno de los procesos de la síntesis a la obtención de un producto intermedio el MPTP, que fue auto-administrado por muchos adictos a las drogas en sustitución de la heroína, los cuales desarrollaron un síndrome rígido-acinético grave de inicio sub-agudo que mejoraba con levodopa y agonistas dopaminérgicos.

Los mecanismos etiopatogénicos implicados en la degeneración dopaminérgica inducida por MPTP son parecidos a los que se han postulado para los pacientes con la EP. El MPTP tiene gran capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Una vez en el cerebro es captada por las células gliales y por acción de la enzima monoamino oxidasa B (MAO-B),²⁶ se transforma en el metabolito activo 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+), el cual es captado por las células dopaminérgicas a través del transportador de dopamina (DAT),²⁷ es por ello la selectividad de esta droga al afectar las células dopaminérgicas. Una vez en el citoplasma de estas células puede almacenarse en las vesículas mediante la acción el transportador vesicular de monoaminas (VMAT), o en las mitocondrias donde inhibe el complejo 1 de la cadena mitocondrial transportadora de electrones, lo que provoca una disminución en la producción de ATP y un aumento en la producción de radicales libres que, secundariamente, produce la muerte de las células dopaminérgicas de la SN a través de mecanismo principalmente inflamatorios.²⁸ Por lo anterior, el MPTP se ha utilizado como un modelo para inducir una degeneración selectiva de la SN. La neurotoxicidad del MPTP ha sido demostrada en diversas especies animales, entre los que destacan macacos, gatos y ratones (C57 negro).²⁹

Los efectos del MPTP en los ratones varían con la edad del animal, la dosis, la vía metabólica y el número, la frecuencia de las inyecciones, además la cepa del ratón juega un papel muy importante en la sensibilidad al tratamiento con MPTP. La cepa más utilizada y sensible al MPTP es la C57/BL6. Esta variabilidad en la sensibilidad al MPTP se atribuye a diferencias genéticas.³⁰ De los numerosos estudios con MPTP en ratones como modelo experimental de la EP, algunos se han basado en la administración subcutánea o intraperitoneal de una dosis de 10-20 mg/kg de MPTP en un intento de crear un modelo presintomático para el estudio de los mecanismos compensatorios que suceden a la intoxicación. Sin embargo, los dos modelos más utilizados en la actualidad son los denominados “agudo y crónico” por inyección intraperitoneal. En el modelo agudo se administran cuatro dosis de MPTP (20 o 30 mg/kg) en el mismo día y el animal se sacrifica tres días después de la última administración.^{31,32} En el modelo crónico, podemos diferenciar dos pautas: i) administración de una sola dosis diaria de MPTP (30 mg/kg) durante cinco días consecutivos y sacrificio del animal tres días después de la última administración,^{33,34} y ii) administración de una dosis al día de MPTP (4 mg/kg) durante 20 días y sacrificio siete días después de la última inyección.^{35,36} Trabajos realizados en nuestro laboratorio han demostrado que la administración de MPTP (20 mg/kg por 4 días) por vía intraperitoneal a ratones de la cepa C57/BL6, además de la muerte de las células dopaminérgicas de la SN, se observa un aumento en la inmunoreactividad para GFAP (marcador de astrocitos), indicando estos resultados que la muerte de las células dopaminérgicas, se debe a procesos inflamatorios, provocados por la liberación de citocinas proinflamatorias de las células gliales (*Figura 2*).

6-Hidroxidopamina

En 1968 Thoenen y Tranzer descubrieron una neurotoxina capaz de producir degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriales, esta droga es el análogo de la dopamina la 6-hidroxidopamina (6-OHDA).³⁷ Las células noradrenérgicas tienen más sitios de unión de baja afinidad a la 6-OHDA, por lo que la neurotoxicidad es mayor que sobre las células dopaminérgicas.

El ingreso de la 6-OHDA a la célula está mediado por el DAT, aunque la 6-OHDA inhibe la cadena respiratoria mitocondrial, los principales daños se deben a la elevada producción de H₂O₂, radicales libres y quinonas que son producto de su metabolización, lo que provoca un rápido descenso en enzimas antioxidantes y en conjunto, daño en la estructura y metabolismo celular.

La administración de 6-OHDA por vía estereotáxica produce destrucción selectiva de neuronas dopaminérgicas nigrales, de sus terminales estriales y de los niveles de DA, serotonina, encefalina y sustancia P estriales. La degeneración neuronal afecta por igual tanto a las neuronas dopaminérgicas de la SNpc que proyectan al estriado, como a las del área tegmental ventral que forman parte del sistema mesolímbico.³⁸ Además, se observa una reducción máxima de las concentraciones de dopamina entre el tercer y el cuarto día tras la inyección. Desde el punto de vista conductual, los animales con lesión unilateral de la SN, inducida por inyección directa en el haz nigroestriado o en la SN, se presentan inmediatamente después de la cirugía y de forma espontánea una conducta rotatoria ipsilateral a la lesión que se mantiene durante las 24 horas siguientes. Esta conducta rotatoria se debe al desequilibrio que existe entre el contenido de dopamina en el estriado homolateral y contralateral a la lesión dopaminérgica, de tal forma que el animal tiende a rotar siempre hacia el lado contralateral al estriado dominante.³⁹ La lesión unilateral de la SN también induce cambios neuroquímicos y electrofisiológicos en el sistema nigroestriado que intentan compensar el déficit de dopamina inducido por la pérdida de neuronas dopaminérgicas. Por ejemplo, se ha descrito una inducción y activación de tirosina hidroxilasa (enzima limitante de la síntesis de catecolaminas) en las neuronas dopaminérgicas todavía funcionantes, aumento de la cantidad de dopamina liberada en el estriado por las terminales dopaminérgicas existentes y un aumento en el número de receptores dopaminérgicos estriales postsinápticos (sobre-expresión). Este aumento aparece únicamente cuando la pérdida de neuronas dopaminérgicas es superior al 90% y tiene lugar al cabo de 4 semanas de haberse producido la denervación dopaminérgica. En general, la mayoría

de los trabajos publicados demuestran que el fenómeno de hipersensibilidad por denervación o “sobre-expresión” afecta preferentemente a los receptores dopaminérgicos estriatales D2. Sin embargo, aunque algunos cambios neuroquímicos son ya evidentes con lesiones dopaminérgicas

parciales la actividad de las neuronas dopaminérgicas de la SN únicamente incrementa cuando la depleción de dopamina estriatal es superior al 96%. En estos casos la frecuencia de descarga de las neuronas dopaminérgicas de la SN se incrementa, pero no es suficiente para compensar el déficit de dopamina.³⁹

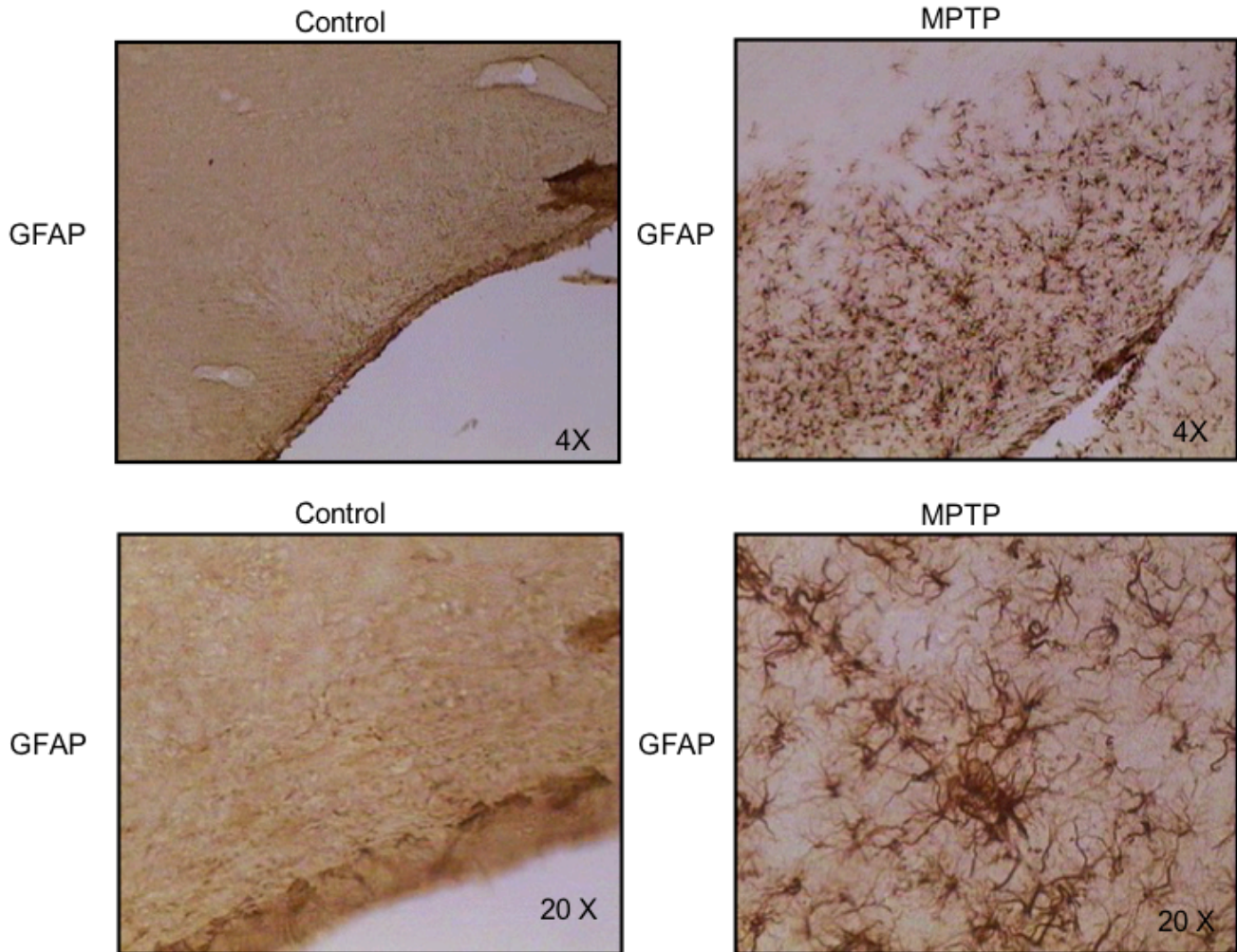


Figura 2. Efecto de la administración de MPTP (30mg/kg) a ratones de la cepa C57/BL6 de 60 días de edad, en la inmunorreactividad de la GFAP.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Mulcahy P, Walsh S, Paucard A, Rea K, Dowd E. Characterisation of a novel model of Parkinson's disease by intra-striatal infusion of the pesticide rotenone. *Neuroscience* 2011; 181: 234-242.
2. Greenamyre JT, Cannon JR, Drolet R, Mastroberardino PG. Lessons from the rotenone model of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 141-142.
3. Masatoshi Inden, Yoshihisa Kitamura, Mari Abe, Aya Tamaki, Kazuyuki Takata and Takashi Taniguchi. Parkinsonian Rotenone Mouse Model: Reevaluation of Long-Term Administration of Rotenone in C57BL/6 Mice. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 92-96.
4. Won-Seok Choi, Richard D. Palmiter, Zhengui Xia. Loss of mitochondrial complex I activity potentiates dopamine neuron death induced by microtubule dysfunction in a Parkinson's disease model. *J Cell Biol* 2011; 192: 873-882.
5. Neha Sharma, Bimla Nehru. Beneficial Effect of Vitamin E in Rotenone Induced Model of PD: Behavioural, Neurochemical and Biochemical Study. *Exp Neurobiol* 2013; 22: 214-223.
6. Nian Xiong, Jing Xiong, Min Jia, Ling Liu, Xiaowei Zhang, Zhenzhen Chen, et al. The role of autophagy in Parkinson's disease: rotenone-based modeling. *Behavioral and Brain Functions* 2013; 9: 13.
7. Genaro Gabriel Ortiz, Fermín Paul Pacheco Moisés, Miguel Ángel Macías-Islas, Francisco Javier Jiménez-Gil, Alejandra G. Miranda-Díaz, Luis J. Flores-Alvarado, et. al. Toxicidad de plaguicidas y su asociación con la enfermedad de Parkinson. *Arch Neurociencia (Mex)* 2011; 16: 33-39.
8. Phillip M. Rappolda, Mei Cuia, Adrienne S. Chessera, Jacqueline Tibbetta, Jonathan C. Grima, Lihua Duanc, et al. Paraquat neurotoxicity is mediated by the dopamine transporter and organic cation transporter-3. *PNAS* 2011; 108: 20766-20771.
9. Le W, Sayana P, Jankovic J. Animal models of Parkinson's disease: a gateway to therapeutics?. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 92-110.
10. R. Nisticò, B. Mehdawy, S. Piccirilli and N. Mercuri. Paraquat- and Rotenone-Induced Models of Parkinson's Disease. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2011; 24: 313-22.
11. C Berry, C La Vecchia, and P Nicotera. Paraquat and Parkinson's disease. *Cell Death and Differentiation* 2010; 17: 1115-1125.
12. Jun Peng, Li Peng, Fang Feng Stevenson, Susan R. Doctrow, and Julie K. Andersen. Iron and Paraquat as Synergistic Environmental Risk Factors in Sporadic Parkinson's Disease Accelerate Age-Related Neurodegeneration. *The Journal of Neuroscience* 2007; 27: 6914-6922.
13. Hongxia Zhou, Cao Huang, Jianbin Tong, Xu-Gang Xia. Early Exposure to Paraquat Sensitizes Dopaminergic Neurons to Subsequent Silencing of PINK1 Gene Expression in Mice. *International Journal of Biological Sciences* 2011; 7: 1180-1187.
14. Arati A. Inamdar, Anathbandhu Chaudhuri, and Janis O'Donnell. The Protective Effect of Minocycline in a Paraquat-Induced Parkinson's Disease Model in *Drosophila* is Modified in Altered Genetic Backgrounds. *Parkinson's Disease* 2012; 2012: 938528.
15. Matthews M, Bondi C, Torres G, Moghaddam B. Reduced presynaptic dopamine activity in adolescent dorsal striatum. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 1344-51.
16. Price MT, Fibiger HC. Apomorphine and amphetamine stereotypy after 6-hydroxydopamine lesions of the substantia nigra. *Eur J Pharmacol* 1974; 29: 249-252.
17. Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, Choi-Lundberg D, Ho WH, Castillo PE, et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron* 2000; 25: 239-52.
18. Przedborski S, Tieu K. 2006. Toxic animal models. In *Neurodegenerative diseases* (ed. Beal MF, et al.), pp. 196-221. Cambridge University Press, Cambridge.
19. Guillot TS, Shepherd KR, Richardson JR, Wang MZ, Li Y, Emson PC, Miller GW. Reduced vesicular storage of dopamine exacerbates methamphetamine-induced neurodegeneration and astrogliosis. *J Neurochem* 2008; 106: 2205-2217.
20. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959; 11: 490-493.
21. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*. 1957; 180: 1200.
22. Tieu K. A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1: a009316.

23. Heeringa M.J. & Abercrombie E.D. Biochemistry of somatodendritic dopamine release in substantia nigra: an in vivo comparison with striatal dopamine release. *J. Neurochem* 1995; 65: 192-200.
24. Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: S145-S149.
25. Utley JD, Carlsson A. Relative effects of L-DOPA and its methyl ester given orally or intraperitoneally to reserpine-treated mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1965; 23: 189-193.
26. Singer TP, Castagnoli N, Jr., Ramsay RR, Trevor AJ. Biochemical events in the development of parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2, 3,6- tetrahydropyridine. *J Neurochem* 1987; 49: 1-8.
27. Cohen G. Monoamine oxidase and oxidative stress at dopaminergic synapses. *J Neural Transm Suppl* 1990; 32: 229-238.
28. Ramsay RR, Kowal AT, Johnson MK, Salach JI, Singer TP. The inhibition site of MPP+, the neurotoxic bioactivation product of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3,6- tetrahydropyridine is near the Q-binding site of NADH dehydrogenase. *Arch Biochem Biophys* 1987; 259: 645-649.
29. Bové J, Perier C. Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2012; 211:51-76.
30. Sedelis M, Hofele K, Auburger GW, Morgan S, Huston JP, Schwarting RK. MPTP susceptibility in the mouse: behavioral, neurochemical, and histological analysis of gender and strain differences. *Behav Genet* 2000; 30: 171-182.
31. Jackson-Lewis V, Jakowec M, Burke RE, Przedborski S. Time course and morphology of dopaminergic neuronal death caused by the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neurodegeneration* 1995; 4: 257-69.
32. Hunot S, Vila M, Teismann P, Davis RJ, Hirsch EC, Przedborski S, et al. JNKmediated induction of cyclooxygenase 2 is required for neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 665-670.
33. Tatton NA, Kish SJ. In situ detection of apoptotic nuclei in the substantia nigra compacta of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated mice using terminal deoxynucleotidyl transferase labelling and acridine orange staining. *Neuroscience* 1997; 77: 1037-48.
34. Vila M, Vukosavic S, Jackson-Lewis V, Neystat M, Jakowec M, Przedborski S. Alpha-synuclein up-regulation in substantia nigra dopaminergic neurons following administration of the parkinsonian toxin MPTP. *J Neurochem* 2000; 74: 721-729.
35. Bezard E, Dovero S, Bioulac B, Gross C. Effects of different schedules of MPTP administration on dopaminergic neurodegeneration in mice. *Exp Neurol* 1997; 148: 288-292.
36. Bezard E, Dovero S, Bioulac B, Gross CE. Kinetics of nigral degeneration in a chronic model of MPTP-treated mice. *Neurosci Lett* 1997; 234: 47-50.
37. Thoenen H, Tranzer JP. Chemical sympathectomy by selective destruction of adrenergic nerve endings with 6-Hydroxydopamine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 1968; 261: 271-288.
38. Ungerstedt, U. 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur. J. Pharmacol* 1968; 5: 107-110.
39. Alarcón Aguilar Adriana, Abel Santamaría del Ángel, Mina Königsberg Fainstein. Modelos neurotóxicos de la enfermedad de parkinson y disfunción mitocondrial. *REB* 2010; 29: 91-99.