

La Bionanotecnología y otras Estrategias de Neuroprotección para la Enfermedad de Parkinson

José L. Calderon¹, Paulo Silva², Eric Avila³, Rodrigo Bolaños³ y Gerardo Rivera^{1,3*}

¹*Institute for BioNanotechnology in Medicine, Northwestern University, Chicago, IL. 60611, USA*

²*Faculdade de Medicina da Universidad de São Paulo, 01246-000, Brazil*

³*Laboratorio de Neurociencias y Biotecnología, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, México, D.F., 03920, MEX.*

**g-rivera@northwestern.edu*

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson constituye un reto para numerosos científicos que en la actualidad buscan encontrar un tratamiento que sea capaz de detener la progresión de éste debilitante proceso neurodegenerativo. Las estrategias utilizadas al momento para curar el padecimiento se han visto empañadas por resultados ambiguos. El reciente desarrollo de bionanomateriales que promueven la reparación, protección y regeneración neuronal representan no solo una posibilidad terapéutica para esta enfermedad; si no que consolidan el trabajo científico interdisciplinario que es donde reside el futuro de la ciencia.

Palabras clave: Neuroprotección, Enfermedad de Parkinson, Bionanotecnología.

ABSTRACT

Parkinson's disease constitutes a challenge for many scientists who are nowadays searching for a treatment to stop the progression of the neurodegenerative process. Current strategies to find a curative treatment have been discouraged because of ambiguous results. Bionanotechnology and the recent development of bionanomaterials that promote neural repair, protection and regeneration, represent not only a therapeutic possibility for the treatment of this disease, they will also consolidate the interdisciplinary scientific work, which is where the future of science resides.

Keywords: Neuroprotection, Parkinson's disease, Bionanotechnology

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo padecimiento neurodegenerativo más frecuente después del Alzheimer (Nussbaum & Ellis, 2003), afecta aproximadamente a 1.5 millones de norteamericanos y cerca de 500,000 nuevos casos se reportan anualmente (De Lau & Breteler, 2006). Se espera que el número de

personas que sufran de éste mal se duplique en los próximos 10 a 15 años debido al incremento de la población en el estrato de los adultos mayores. Según datos del Instituto Nacional de Neurología en México, 50 de cada 100,000 habitantes la padecerán (González-Torres & Armendáriz-Borunda, 2005). Tiene mayor prevalencia en hombres y se presenta en sujetos

de todas las razas y grupos étnicos, aunque se ha demostrado que la población de raza hispana y raza blanca son más propensos a padecerla. Los síntomas de la EP están asociados con la degeneración y muerte de neuronas dopaminérgicas localizadas en *la pars compacta* de la *sustantia nigra* (SNpc) y está caracterizada por cuatro signos cardinales: temblor, rigidez muscular, bradicinesia (lentitud en el movimiento) y alteraciones de la postura (Jankovic, 2008).

Este trastorno aún no tiene cura, ya que se desconoce la causa que genera la muerte neuronal. Sin embargo, se tienen pruebas suficientes para admitir que la neurodegeneración progresiva está relacionada a una serie de mecanismos en los que se encuentran involucrados anomalías mitocondriales, estrés oxidativo, aminoácidos excitadores y el incremento de calcio (Ca^{2+}) intracitoplásmico (Youdim y col., 2006; Schapira, 2008; Palacino y col., 2004), el problema radica en que resulta incierto si éstos mecanismos son primarios o secundarios. Dado lo anterior, la noción de neuroprotección aparece como una necesidad de obtener el resguardo de las neuronas dopaminérgicas situadas en la SNc para impedir su degeneración progresiva.

MUERTE DE LA NEURONA

El análisis de la muerte neuronal necesita de la distinción entre apoptosis y necrosis, ya que aunque son procesos que finalizan con el cese de la vida celular, tienen rumbos diferentes que es necesario conocer e identificar. En el proceso de la muerte por apoptosis, un componente clave es la mitocondria, en la que los cambios de permeabilidad en sus membranas provocan la activación de las caspasas; éstas enzimas

activarán las endonucleasas que producen una condensación y fragmentación de la cromatina nuclear, pero la membrana celular se conserva íntegra aunque con un aspecto de tipo globuloso. La mitocondria se encuentra bajo la acción equilibrada entre elemento antiapoptóticos (Bcl_w, Bcl-2, Bcl-x_l, A-1, bFGF, GDGF, NT 4/5, etc.) y elementos proapoptóticos (Bad, Bak, Bik, Bax, HrK, y Mtd/Bok). Gracias a este equilibrio se mantiene protegido el factor Apaf-1, pero cuando se pierde como consecuencia de una señal intracelular o extracelular, éste queda libre y consigue la activación de la cadena de las caspasas. Existen también ligandos específicos que activan una familia de receptores de membrana que tienen el “dominio de muerte”, cuya activación facilitará la acción de Apaf-1 sobre la cadena de caspasas (Bredesen, 1995).

La sucesión de eventos que se presentan en la necrosis comienza con la ausencia de oxígeno (O_2), que provoca una fuerte caída del potencial de membrana neuronal debido a cambios en la conducción de potasio (K^+). Esto origina la liberación del neurotransmisor glutamato (Glu), que al activar los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) provoca la apertura de canales de calcio (Ca^{2+}). Lo anterior genera: 1. Imposibilitar la función mitocondrial haciendo descender los niveles de adenosin-trifosfato (ATP), afectando varios procesos mediados por Ca^{2+} que son ATP-dependientes; 2. Aumentar las concentraciones citoplasmáticas de radicales libres de oxígeno (O_2^{\cdot}); y 3. Activar enzimas Ca^{2+} -dependientes del tipo fosfolipasas (PLD, PLA₂, etc.), que originan mensajeros de heterogénea categoría y función (quinasas, leucotrienos y ácido araquidónico). También es estimulada la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) con la consiguiente

acumulación de óxido nítrico (NO) y su contribución a la producción de más radicales libres. Estas variaciones neuroquímicas producen edema, destrucción de los organelos intracelulares, pérdida de continuidad de membranas externas con la consecuente expulsión del contenido interno y reacciones inflamatorias (Goldstein & Kroemer, 2006).

Los dos tipos de muerte celular pueden coexistir y se ha demostrado que la aparición de uno u otro depende de la eficacia del estímulo desencadenante; es decir, la calidad del estímulo no es factor obligatoriamente condicionante del tipo de muerte celular que aparece. Existen otros factores que también influyen, un ejemplo característico es la isquemia cerebral, en la que la proporción de apoptosis y de necrosis vienen determinadas por la intensidad y duración de la agresión tisular, así como la localización del tejido. En la zona isquémica nuclear las neuronas mueren más rápidamente por efecto de necrosis; mientras que en la zona de penumbra, la muerte celular aparece más tardíamente por apoptosis. Sin embargo, es habitual que en el striatum impere la apoptosis (Nicotera & Leist, 1997).

La duración de los estímulos nocivos, su intensidad y la especificidad de las neuronas dañadas son factores que establecen el tipo de respuesta que lleva a la muerte. En este sentido hay que destacar la riqueza de los factores de protección o "antimuerte" que pueden existir en un sitio determinado, como son: sistemas depuradores de radicales libres (superóxido dismutasa, glutatión, etc.), intensidad y eficiencia de sistemas transportadores de Ca^{2+} , proteínas fijadoras de Ca^{2+} , inhibidores intracelulares de proteasas, etc. Con la finalidad de elaborar

estrategias que puedan regular estos sistemas, no debe extrañarnos el que haya irrumpido con fuerza el término de tratamiento neuroprotector.

TRATAMIENTO ANTIOXIDANTE

En estudios de investigación realizados con cultivos de neuronas dopaminérgicas se ha comprobado que la dopamina (DA) es generadora de estrés oxidativo (Gille y col., 2006); de la misma manera se ha demostrado en estudios *post mortem* de pacientes con EP que la SNpc se encuentra en un estado de estrés oxidativo y que la lesión causada por radicales libres favorece a la patogenia de la muerte celular. Son bien conocidas dos vías que pueden generar radicales libres muy citotóxicos (Figura 1): a) la propia DA, por medio de su metabolismo oxidativo por monoamino-oxidasa tipo B (MAO-B) o de su autooxidación (Finberg y col., 2000), y b) la vía del radical libre óxido nítrico (NO), que puede convertirse en peroxinitrito ($ONOO^-$) en presencia de O^{2-} (Iravani y col., 2002). La DA puede generar peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por dos vías: metabolismo oxidativo o por autooxidación. El H_2O_2 es un elemento oxidante pero además, en combinación con hierro (Fe^{2+}), forma el radical hidroxilo libre (OH), uno de los radicales más citotóxicos (Chen y col., 2002). En circunstancias normales el glutatión reducido (GSH), neutraliza el H_2O_2 , pero si su producción está aumentada o los niveles de GSH están disminuidos, se desequilibra la reacción produciendo neurotoxicidad. En la Fig. 1 se muestra cómo el radical NO interactúa con el superóxido O^{2-} para formar $ONOO^-$, que es protonado y genera el radical hidroxilo (OH). El $ONOO^-$ produce la nitración de moléculas de tirosina que pueden modificar la fosforilación de

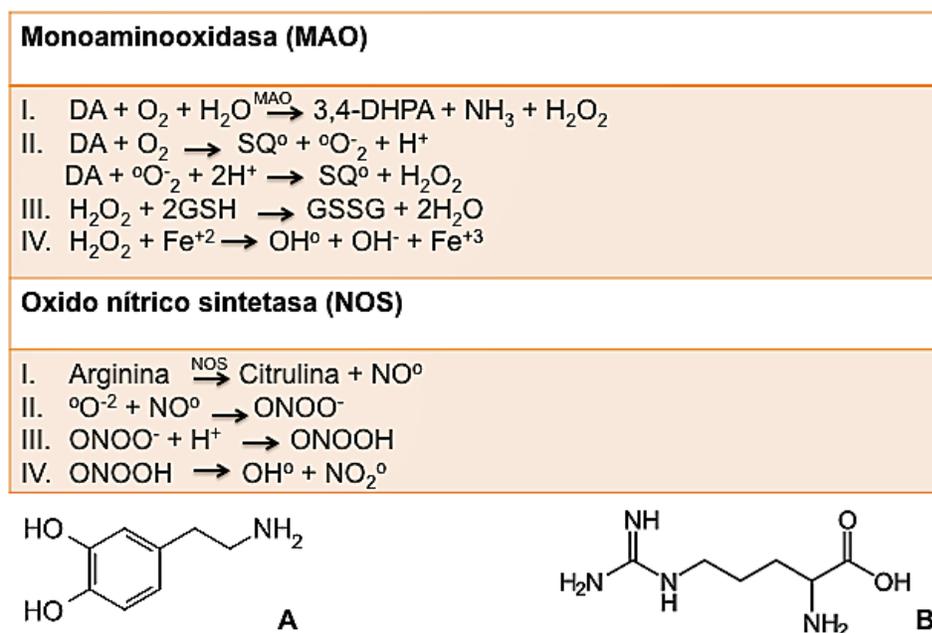


Fig. 1. Reacciones oxidativas que se llevan a cabo en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta, donde se generan radicales libres muy citotóxicos. **A.** Estructura química de la Dopamina (DA). **B.** Fórmula química de la arginina.

receptores de tirosina kinasa (Trk), con los que habrían de interactuar las neurotrofinas (NT). Lo anterior se ha definido por un aumento de nitrotirosina en el núcleo de los cuerpos de Lewy en la sustancia negra de pacientes con EP. La eficacia de la selegilina como antioxidante ha sido evidenciada en ensayos clínicos realizados en pacientes. La selegilina inhibe la MAO-B e incrementa la concentración de DA cerebral, por lo tanto, disminuye la capacidad de generar H_2O_2 ; esto es, podría actuar de manera simultánea como fármaco que restituye la falta de DA y como protector frente a la acción de agentes oxidantes (Dewey, 2004). Es posible que cumpla otras acciones además de inhibir la MAO-B, ya que su acción neuroprotectora se ha

revelado en sistemas neuronales en los que no hay MAO-B ni DA. Su metabolito desmetildeprenilo (Mytilineou y col., 1997; Ju y col., 1994), puede inhibir la serie de reacciones que producen apoptosis mediante la inducción de eventos transcripcionales que favorecen la síntesis de nuevas proteínas; concretamente, se ha demostrado su capacidad de alterar la expresión de diversos genes implicados en la apoptosis (SOD, bcl-2, bclxl, NOS y c-jun) (Beal, 1996). Por lo que a su acción antioxidante se podría añadir una acción antiapoptótica.

En los pacientes con EP se ha demostrado incremento de hierro, en su forma ferrosa, que tiene la capacidad de originar radicales libres en la sustancia negra y reducción de su principal

proteína fijadora, la ferritina, que lo mantiene en una forma estable (Griffiths y *col.*, 1999; Kienzi y *col.*, 1999). El agente quelante del hierro, la desferoxamina, no pasa bien la barrera hematoencefálica por lo que es complicado que pueda manifestar un buen efecto clínico.

La fenilbutilnitrona y los salicilatos reaccionan con radicales OH, a los que atrapan. Se han iniciado con ellos ensayos clínicos para ver su posible acción preventiva en la evolución de la enfermedad. Por último, se está estudiando la posibilidad de incrementar los niveles de GSH que pueden estar disminuidos en la sustancia negra de estos pacientes, ello se puede conseguir con fármacos que sean análogos como el 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-uno

(Ebselen) o por técnicas de ingeniería genética que induzcan su síntesis (Moussaoui y *col.*, 2000).

FACTORES NEUROTRÓFICOS

La eliminación de los factores de crecimiento en los medios de cultivo de neuronas dopaminérgicas induce apoptosis, mientras que la adición del factor de crecimiento derivado del hueso (BDNF), factor de crecimiento derivado de la glía (GDNF), neurotrofinas 4/5, el factor de crecimiento de fibroblasto tipo a y b (FGF-a y FGF-b), y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) favorecen su supervivencia y diferenciación neuronal (Tabla 1) (Apfel, 1997).

Tabla 1. Factores de crecimiento de utilización posible, como agentes neuroprotectores en la EP.

Factores Neurotróficos: Efectos protectores en neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta
I. Factor de crecimiento derivado de la glía (GDNF): <i>in vivo e in vitro</i>
II. Factor de crecimiento de transformación tipo $\beta 2$ y $\beta 3$ (TGF $\beta 2$ y $\beta 3$): <i>in vivo e in vitro</i>
III. Factor de crecimiento derivado del hueso (BGNF): <i>in vitro</i>
IV. Factor de crecimiento de fibroblasto tipo a y b (FGF a y b): <i>in vitro</i>
V. Factor de crecimiento epidérmico (EGF): <i>in vitro</i>

El GDNF es el factor que ha mostrado tener una acción protectora sobre neuronas dopaminérgicas en varios modelos experimentales *in vivo* de EP (Gash y *col.*, 1996). De hecho, el GDNF se produce en el cuerpo estriado, por lo que se considera un factor de crecimiento de las neuronas dopaminérgicas. También los factores de crecimiento de transformación $\beta 2$ y $\beta 3$ (TGF- $\beta 2$ y el TGF- $\beta 3$) se

expresan en mesencéfalo y mejoran las condiciones para el crecimiento y supervivencia de las neuronas trasplantadas en este sitio en animales de experimentación (Tabla 1) (Commissiong y *col.*, 1997). La dificultad radica en el modo de lograr que dichos factores de crecimiento se liberen de forma continua, útil y práctica.

BIONANOTECNOLOGÍA APLICADA A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La dificultad que representa el lograr concentraciones estables de medicamentos en el tejido cerebral o incluso lograr que atraviesen la barrera hematoencefálica, ha representado un serio obstáculo a superar para el tratamiento de la EP. Por lo anterior es necesario el desarrollar medios a través de los cuales estos fines puedan ser alcanzados.

El campo de la ingeniería biomédica en conjunción con las ciencias de la salud, ha llevado a cabo investigación para el desarrollo de biomateriales que sean capaces de permitir y aumentar la entrega de medicamentos dirigida a sitios específicos así como mantenerlos en concentraciones constantes, para tener los efectos deseados. Lo anterior ha permitido la creación de la bionanotecnología que se encarga de la formación, identificación y aplicación de biomateriales a escala nanométrica; que están siendo utilizados para regeneración y reparación del tejido neuronal en combinación con el implante de células madre para potenciar y/o favorecer la detención del proceso degenerativo (Orive y *col.*, 2009).

Para el desarrollo de materiales neuroprotectores es necesario comprender los mecanismos moleculares por los cuales ocurre la muerte celular, ya que lo que se busca al elaborar dichos sistemas es reducir el proceso inflamatorio, la excitotoxicidad generada por el Glu o el desbalance de Ca^{2+} , intervenir en el cese de la cascada apoptótica o algunas otras causas secundarias de muerte por agresiones intra o extracelulares.

Entre los materiales potencialmente utilizables para lograr estos cometidos se encuentran

polímeros que son capaces de encapsular medicamentos o proteínas, secuencias peptídicas ancladas a estructuras que permitan presentar eficazmente las señales a las células, micelas o microcápsulas con la habilidad de contener medicamentos o células productoras de factores de crecimiento que favorezcan procesos regenerativos y nanofibras que por su estructura provean soporte mecánico y señalización intensa a las células vecinas.

En el caso de la EP el abordaje biotecnológico más exitoso al momento ha sido la implantación de microesferas cargadas de GDNF en el cuerpo estriado de ratas lesionado con 6-hidroxidopamina (6-OHDA). Posterior a la intervención fue observada la recuperación funcional, crecimiento de fibras tirosina-hidroxilasa positivas (TH^+) y reaparición de los transportadores de dopamina. Sin embargo, tras el seguimiento de la evolución de las ratas, se hicieron evidentes recaídas en la función motora, probablemente debidas al agotamiento de GDNF y la degradación de las microesferas (Deierborg y *col.*, 2008).

Estudios aún no publicados por Rivera y *col.*, que se llevan a cabo con la inserción de nanofibras que presentan péptidos bioactivos en su superficie y que promueven la elongación de dendritas y axones (mediante la activación del receptor $\beta 1$ de integrinas), en un modelo de depleción aguda de dopamina, ha demostrado promover la recuperación funcional (Fig. 2). Sin embargo, hubo variaciones relevantes en las conductas de los individuos tratados. En referencia a ello, puede deberse a la estabilidad mecánica del complejo, su tiempo de degradación, la calidad de la señalización o las interacciones desconocidas que pueda tener con

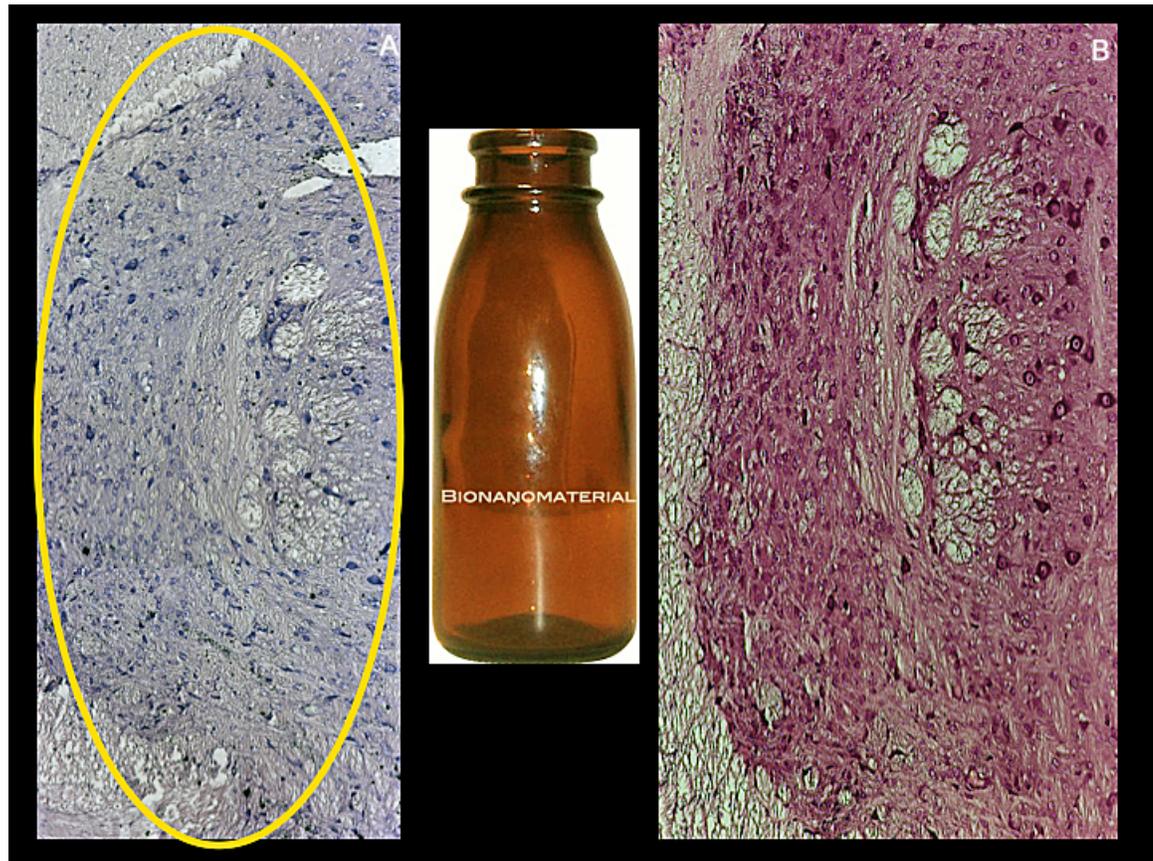


Fig. 2. Efecto neuroprotector observado en la sustancia negra pars compacta de un ratón con depleción severa de dopamina tras la inyección intracerebral de un nanomaterial bioactivo derivado de la laminina. **A.** Tinción de Nissl de la sustancia negra pars compacta de un ratón tratado con reserpina a razón de 5 mg kg^{-1} , intraperitoneal por 5 días consecutivos, lo que produce un déficit severo de dopamina cerebral, una disminución en la sinapsis glutamatergicas y en las espinas de las neuronas estriatopálidas medias (134x). **B.** Después de 30 días de la administración del bionanomaterial, se observa una recuperación de la región de estudio (134x).

receptores celulares, enzimas o neurotransmisores.

Otro abordaje que resulta interesante y que involucra la producción constante de GDNF dentro del parénquima cerebral, es la inserción de virus por diseño con ADN recombinante que sean capaces de transferir genes *in situ* y así lograr la estabilidad de liberación del compuesto, que no puede ser alcanzado con las

microesferas o bombas de infusión externas. Sin embargo, el riesgo de utilizarlos es que pueden desencadenar una reacción inmunológica severa y así comprometer el resultado terapéutico que se espera (Tabla 2).

CONCLUSIÓN

La comprensión de los principios básicos del funcionamiento biológico permitirá a los

Tabla 2. Eficacia de diferentes vectores transportadores de GDNF (lentivirus, adeno-virus asociados y adenovirus) para inducir la tirosina hidroxilasa (TH) en el mesencéfalo de diferentes modelos animales de EP.

Virus	Tiempo	Especie	Tipo de lesión	Eficacia Células TH+	Duración de la expresión	Toxicidad	Referencia
Lentivirus	1 semana previa	Rata	MFB axotomía	100% incr.	1 semana	NA	Deglon y col. (2000)
	2 semanas previas	Ratón	Estriatal 6-OHDA	100% incr.	NA	NA	Bensadoun y col. (2000)
	1 semana previa	Rata	Estriatal 6-OHDA	126% incr.	4 semanas	NA	Rosenblad y col. (2000)
Adeno- virus asociados	1 semana previa	Rata	MPP+	No cambio	1 semana	Ninguna	Eberhardt y col. (2000)
	3 semanas previas	Rata	Estriatal 6-OHDA	73% incr.	10 semanas	NA	Mandel y col. (1997)
	15 min después de la lesión	Rata	Estriatal 6-OHDA	60% incr.	2 semanas	NA	Mandel y col. (1999)
Adenovirus	1 semana previa	Rata	Estriatal 6-OHDA	200% incr.	7 semanas	Ninguna	Choi-Lundberg y col. (1997)
	1 semana previa	Rata vieja	Estriatal 6-OHDA	86% incr.	6 semanas	Toxicidad del vector	Connor y col. (1999)

dedicados a la ingeniería biomédica desarrollar mecanismos de neuroprotección que eventualmente tendrían un potencial terapéutico. Deberá tomarse en cuenta que la elaboración de bionanomateriales que sean aptos para tratar o prevenir la EP debe cumplir los siguientes requisitos: ser biocompatible, biodegradable, química y mecánicamente estable, no tóxico, maleable y controlable. Creemos que el camino que se presenta frente a nosotros, depara grandes retos para poder lograr los efectos neuroprotectores deseados para la EP.

REFERENCIAS

Apfel SC (1997) Clinical Applications of Neurotrophic Factors. Lippincott-Raven, Philadelphia.

Beal MF (1996) Therapeutic effects of nitric oxide synthesis inhibition in neuronal injury. In: Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson's Disease. Olanow CW, Jenner P, Youdim M, (eds). Academic Press, London pp. 91-101.

Bensadoun JC, Deglon N, Tseng JL, Ridet JL, Zurn AD & Aebischer P (2000) Lentiviral vectors as a gene delivery system in the mouse midbrain: cellular and behavioral improvements in a 6-OHDA model of Parkinson's disease using GDNF. *Exp. Neurol.* 164: 15–24.

Bredesen DE (1995) Neural apoptosis. *Ann. Neurol.* 38: 839-845.

Chen BT, Avshalumov MV & Rice ME (2002) Modulation of somatodendritic dopamine

- release by endogenous H₂O₂: susceptibility in substantia nigra but resistance in VTA. *J. Neurophysiol* 87: 1155-8.
- Choi-Lundberg DL, Lin Q, Chang YN, Chiang YL & Hay CM, Mohajeri H, Davidson BL & Bohn MC (1997) Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy. *Science* 275: 838–841.
- Commissiong JW, Takeshima T, Johnston JM & Shimoda K (1997) Effects of transforming growth factors on dopaminergic neurons in culture. *Neurochem.* 30: 393-399.
- Connor B, Kozlowski DA, Schallert T, Tillerson JL, Davidson BL & Bohn MC (1999) Differential effects of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in the striatum and substantia nigra of the aged parkinsonian rat. *Gene Ther.* 6: 1936–1951.
- De Lau KM & Breteler MM (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 5: 525-535.
- Deglon N, Tseng JL, Bensadoun JC, Zurn AD, Arsenijevic Y, Pereira de Almeida L, Zufferey R, Trono D, & Aebischer P (2000) Self-inactivating lentiviral vectors with enhanced transgene expression as potential gene transfer system in Parkinson's disease. *Hum. Gene Ther.* 11: 179–190.
- Deierborg T, Soulet D, Roybon L, Hall V & Brundin P (2008) Emerging restorative treatments for Parkinson's disease. *Progress Neurobiology* 85: 407–432.
- Dewey RB, Jr. (2004) Management of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology*, 62 (Suppl. 4): S3-S7.
- Eberhardt O, Coelln RV, Kugler S, Lindenau J, Rathke-Hartlieb S, Gerhardt E, Haid S, Isenmann S, Gravel C, Srinivasan A, Bahr M, Weller M, Dichgans J & Schulz JB (2000) Protection by synergistic effects of adenovirus-mediated X chromosome-linked inhibitor of apoptosis and glial cell line-derived neurotrophic factor gene transfer in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinemodel of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 20: 9126–9134.
- Finberg JP, Lamensdorf I & Armoni T (2000) Modification release by selective inhibitors of MAO-B. *Neurobiology* 8: 137-142.
- Gash DM, Zhang Z, Ovadia A, Cass WA, Yi A, Simmerman L, Russell D, Martin D, Lapchack PA, Collins F, Hoffer, BJ & Gerhardt GA (1996) Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature* 380: 252-255.
- Gille G, Hung ST, Reichmann H & Rausch WD (2006) Oxidative stress to dopaminergic neurons as models of Parkinson's disease. *Annals New York Acad. Sci.* 1018: 533-540.
- Goldstein P & Kroemer G (2006) Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem. Sci.* 32: 37-43.
- González-Torres LC & Armendáriz-Borunda J (2005) Aspectos inmunológicos en la enfermedad de Parkinson Immunologic aspects in the Parkinson disease. *Arch. Neurocién.*10: 168-169.
- Griffiths PD, Dobson BR, Jones GR & Clarke DT (1999) Iron in the basal ganglia in Parkinson's disease an *in vitro* study using extended X-ray absorption fine structure and cryo-electron microscopy. *Brain* 122: 667-673.
- Iravani MM, Kashefi K, Mander P, Rose S & Jenne P (2002) Involvement of inducible nitric oxide synthase in inflammation-induced dopaminergic neurodegeneration.

Artículos

- Neuroscience* 110: 49-58.
- Jankovic J (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79: 368-376.
- Ju WYL, Holland DP, Tai C & Kwan M (1994) (-)-Deprenyl reduces PC12 cell apoptosis by inducing new protein synthesis. *J. Neurochem.* 63: 1572-1575.
- Kienzi E, Jellinger K, Stachelberger H & Linert W (1999) Iron as catalyst for oxidative stress in the pathogenesis of Parkinson's disease? *Life Sci.* 65: 1973-1976.
- Mandel RJ, Snyder RO & Leff SE (1999) Recombinant adeno-associated viral vector-mediated glial cell line-derived neurotrophic factor gene transfer protects nigral dopamine neurons after onset of progressive degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 160: 205-214.
- Mandel RJ, Spratt SK, Snyder RO & Leff SE (1997) Midbrain injection of recombinant adeno-associated virus encoding rat glial cell line-derived neurotrophic factor protects nigral neurons in a progressive 6-hydroxydopamine-induced degeneration model of Parkinson's disease in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94: 4083-4088.
- Moussaoui S, Obinu MC, Daniel N, Reibaud M & Blanchard V (2000) The antioxidant ebselen prevents neurotoxicity and clinical symptoms in a primate model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 166: 235-245.
- Mytilineou C, Radcliffe PM & Olanow CW (1997) L-(-)-Desmethylselegiline, a metabolite of L-(-)-selegiline, protects mesencephalic dopamine neurons from excitotoxicity in vitro. *J. Neurochem.* 68: 434-436.
- Nicotera P & Leist M (1997) Apoptosis and control of cell death. In: *Neuroprotection in CNS Diseases*. Bär PR, Flint Beal M, (eds). Marcel Dekker, NY. Pp. 319-330.
- Nussbaum RL & Ellis CE (2003) Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *New Engl. J. Med.* 348: 356-1364.
- Orive G, Anitua E, Pedraz J & Emerich D (2009) Biomaterials for promoting brain protection, repair and regeneration. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 682-692.
- Palacino JJ, Sagi D, Goldberg MS, Krauss S, Motz C, Wacker M, Klose J & Shen J. (2004) Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. *J. Biol. Chem.* 279: 18614-18622.
- Rosenblad C, Kirik D & Bjorklund A (2000) Sequential administration of GDNF into the substantia nigra and striatum promotes dopamine neuron survival and axonal sprouting but not striatal reinnervation or functional recovery in the partial 6-OHDA lesion model. *Exp. Neurol.* 161: 503-516.
- Schapira AHV (2008) Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 7: 97-109.
- Youdim MBH, Edmondson D & Tipton KF (2006) The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat. Rev. Neurosci.* 7: 295-309.