

REVISIÓN

Contaminación por ozono, estrés oxidativo, plasticidad sináptica y neurodegeneración

P.C. Bello-Medina^a, E. Rodríguez-Martínez^a, R.A. Prado-Alcalá^b y S. Rivas-Arancibia^{a, 鼓}^a Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México^b Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, México

Recibido el 17 de octubre de 2018; aceptado el 21 de octubre de 2018

PALABRAS CLAVE

Contaminación por ozono;
Estrés oxidativo;
Especies reactivas de oxígeno;
Plasticidad sináptica

Resumen

Introducción: La sobrepoblación y el crecimiento industrial causan un aumento en la contaminación del aire, principalmente de partículas suspendidas y en la formación de ozono. La exposición repetida a bajas dosis de ozono, como la de un día con alta contaminación del aire, genera un estado de estrés oxidativo crónico, el cual causa pérdida de espinas dendríticas, alteraciones en la plasticidad cerebral y en los mecanismos de aprendizaje y memoria, así como muerte neuronal y pérdida de la capacidad de reparación cerebral. Esto tiene un impacto directo en la salud humana, aumentando la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas. **Desarrollo:** Se realizó una búsqueda de artículos originales y revisiones en PubMed, Scopus y Google Scholar (2000-2018) sobre las principales consecuencias de la exposición a ozono, sobre la plasticidad sináptica, sobre el procesamiento de la información en los procesos cognitivos y sobre las alteraciones que pueden llevar al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. **Conclusiones:** Esta revisión describe uno de los mecanismos fisiopatológicos del efecto de la exposición repetida a bajas dosis de ozono, a través de producir un estado de estrés oxidativo crónico, lo cual causa pérdida de la plasticidad sináptica; esta función cerebral es clave tanto en el procesamiento de información como en la generación de cambios estructurales en las poblaciones neuronales. También se aborda el efecto de la exposición crónica a ozono sobre el tejido cerebral, y la estrecha relación entre la contaminación por ozono y la aparición y evolución de las enfermedades neurodegenerativas.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

鼓 Autor para correspondencia.

Correo electrónico: srivas@unam.mx (S. Rivas-Arancibia).

KEYWORDS

Ozone pollution;
Oxidative stress;
Reactive oxygen
species;
Synaptic plasticity

Ozone pollution, oxidative stress, synaptic plasticity, and neurodegeneration**Abstract**

Introduction: Overpopulation and industrial growth result in an increase in air pollution, mainly due to suspended particulate matter and the formation of ozone. Repeated exposure to low doses of ozone, such as on a day with high air pollution levels, results in a state of chronic oxidative stress, causing the loss of dendritic spines, alterations in cerebral plasticity and in learning and memory mechanisms, and neuronal death and a loss of brain repair capacity. This has a direct impact on human health, increasing the incidence of chronic and degenerative diseases.

Development: We performed a search of the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases for original articles and reviews published between 2000 and 2018 and addressing the main consequences of ozone exposure on synaptic plasticity, information processing in cognitive processes, and the alterations that may lead to the development of neurodegenerative diseases.

Conclusions: This review describes one of the pathophysiological mechanisms of the effect of repeated exposure to low doses of ozone, which causes loss of synaptic plasticity by producing a state of chronic oxidative stress. This brain function is key to both information processing and the generation of structural changes in neuronal populations. We also address the effect of chronic ozone exposure on brain tissue and the close relationship between ozone pollution and the appearance and progression of neurodegenerative diseases.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La exposición repetida a bajas dosis de ozono tal como sucede durante los días con alta contaminación genera en el organismo un estado de estrés oxidativo crónico. El efecto de la radiación solar sobre los gases contaminantes (el monóxido y el dióxido de carbono, el óxido de nitrógeno y los compuestos orgánicos volátiles) produce moléculas altamente oxidantes, como el ozono. La exposición crónica de este gas genera un estado de estrés oxidativo, el cual produce efectos adversos a bajas concentraciones, tales como un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés, reactive oxygen species) en el organismo y un déficit en la respuesta de los sistemas antioxidantes. El estado de estrés oxidativo lo podemos definir como un desequilibrio entre la tasa de producción de moléculas oxidantes y la degradación de estas por los sistemas de defensa antioxidantes¹. En un equilibrio redox, las señales oxidantes participan como señalizadores tanto extra como intracelulares que regulan el metabolismo celular, así como la respuesta inmune. Los animales aerobios, principalmente los vertebrados, obtienen su energía de la oxidación de sustratos orgánicos (glucosa) usando el oxígeno molecular. Sin embargo, algunas veces el oxígeno se reduce parcialmente, dando origen a moléculas prooxidantes como el ion superóxido y algunos compuestos intermedios muy reactivos². Estos intermediarios pueden ser fácilmente neutralizados por los sistemas antioxidantes manteniendo el balance de óxido-reducción. No obstante, un aumento en las especies reactivas y una falla en el sistema de antioxidantes producen un estado de estrés oxidativo crónico³ que causa alteraciones en procesos celulares como el daño de organelos, alteraciones metabólicas y el inicio de la apoptosis¹ (fig. 1).

Las ROS incluyen los radicales libres de oxígeno (RL) y sus metabolitos originados en la célula, tales como los radicales hidroxilo y superóxido, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), etc. Estas ROS son capaces de oxidar el ADN^{4,5}, las proteínas y los lípidos^{5,6}.

Las ROS se pueden producir a través de 2 vías: la endógena y la exógena. En la vía endógena, las ROS son producidas durante el metabolismo aerobio mitocondrial, en el retículo endoplásmico y en los peroxisomas⁷. Además, el aumento en la producción de ROS va acompañado de especies reactivas de nitrógeno, mientras que en la vía exógena se generan como resultado de la exposición a varios factores ambientales, como: a) la contaminación del aire y los oxidantes obtenidos de la combustión de los hidrocarburos y del tabaco ¿estos últimos interactúan con moléculas de la piel e incluso la penetran hasta llegar a la circulación sanguínea^{8,9}?, y b) la radiación UV proveniente del sol, que es absorbida por la piel y es capaz de inducir la formación de una variedad de prooxidantes¹⁰.

Especies reactivas de oxígeno

El oxígeno ha sido considerado un elemento esencial para el metabolismo de los organismos aerobios. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, este gas puede llegar a ser tóxico. En el metabolismo, el oxígeno se integra a las reacciones químicas para la obtención de energía en la mitocondria y se producen los RL, los cuales son neutralizados por los sistemas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD) y el sistema glutatión, a través de una serie de reducciones de diferentes reacciones químicas, mediante la transferencia de electrones hasta producir agua^{11,12}.

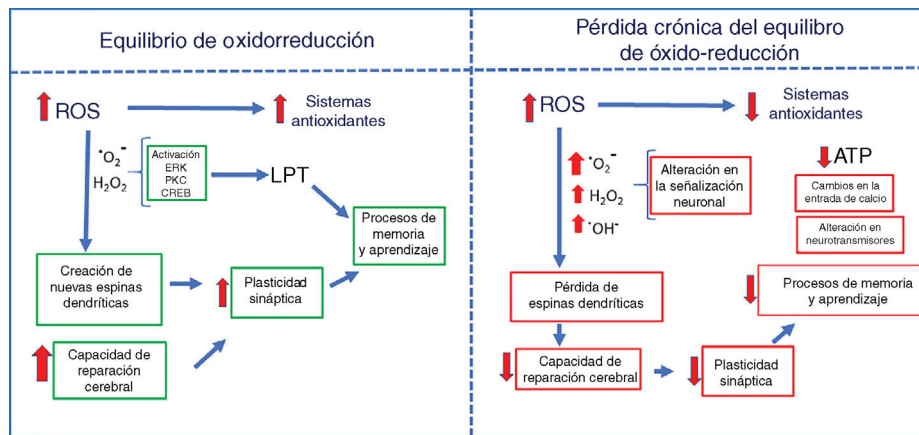


Figura 1 Efecto del estrés oxidativo sobre la plasticidad cerebral y los procesos de memoria. Note los efectos durante el equilibrio redox (izquierda) y durante una pérdida crónica del equilibrio de oxidorreducción (derecha).

El impacto que producen las ROS está en función de su concentración, es decir, en concentraciones fisiológicas durante un equilibrio redox, son señalizadoras de diferentes respuestas metabólicas celulares; el aumento de las ROS estimula las defensas antioxidantes y el crecimiento celular, regula el ciclo celular, modula el sistema inmune, etc.^{13,14}. Sin embargo, a bajas concentraciones como consecuencia de la exposición crónica al ozono, las defensas celulares antioxidantes producen un déficit en la respuesta de los sistemas antioxidantes, lo que causa una alteración en la señalización intracelular, así como una alteración en los procesos metabólicos y muerte celular^{7,15–17}. Cabe destacar que dentro de la señalización intracelular también las señales oxidantes tanto a niveles fisiológicos como a altas concentraciones inducen la respuesta antioxidante endógena; sin embargo, la exposición repetida a bajas dosis produce una incapacidad de los sistemas antioxidantes para contener con el estrés oxidativo crónico. Esto explicaría el efecto dual del ozono: por un lado, el uso terapéutico del ozono administrado en forma aguda a altas dosis, y por el otro, su relación con enfermedades degenerativas cuando se administra crónicamente a bajas dosis.

Defensas antioxidantes

Durante la evolución de la vida, la aparición de los pigmentos dio origen a los organismos fotosintéticos, los cuales produjeron un aumento en los niveles de oxígeno en forma de gas en la atmósfera terrestre, permitiendo el desarrollo de los mecanismos necesarios para utilizar esta molécula oxidando la glucosa y obtener gran cantidad de energía en forma de ATP y generando ROS; esto permitió a las células tener sistemas de producción de energía altamente eficientes. Esta ventaja evolutiva de los organismos aerobios también causó el aumento en la producción de RL y de las ROS, lo que llevó a la evolución de sistemas de defensa antioxidantes¹².

Estos sistemas de defensa están constituidos por sustancias de bajo peso molecular capaces de neutralizar espontáneamente a las ROS y a sus productos derivados, y pueden actuar de las siguientes formas: a) disminuyendo la concentración de moléculas oxidantes; b) evitando la iniciación de la reacción al «barrer» (cubrir o detener una

reactividad química muy alta) los primeros RL que se forman; c) uniéndose a los iones metálicos para evitar la formación de ROS; d) transformando los peróxidos en productos menos reactivos, y e) deteniendo la propagación y el aumento de RL^{12,18}. Los sistemas antioxidantes ayudan a mantener el equilibrio redox como una barrera molecular que protege contra el daño oxidante¹⁹.

Por otro lado, las proteínas que se unen a los metales de transición, tales como la transferrina, la ferritina y la ceruloplasmina, proporcionan protección debido a que limitan la capacidad del metal para participar en las reacciones de oxidación²⁰; a esto se añade la existencia de enzimas endógenas específicas que previenen la formación de especies oxidantes, como las SOD, la catalasa, la glutatión reductasa y la glutatión peroxidasa, entre otras. Dichas enzimas actúan como las principales defensas antioxidantes contra los oxidantes primarios; además, numerosas enzimas antioxidantes, incluyendo enzimas lipolíticas, enzimas proteolíticas y glutatión S-transferasas, pueden actuar por barrido y por la eliminación de las ROS. Así, en condiciones fisiológicas, las células son capaces de hacer frente a la afluencia de concentraciones excesivas de ROS equilibrando su producción e inactivación^{21–23}.

También los antioxidantes ingeridos en la dieta, como el β -caroteno (precursor de la vitamina A), el ácido retinoico y el ácido ascórbico (vitamina C), neutralizan y «barren» el $O_2^{\cdot-}$, y mantienen al α -tocoferol (vitamina E) en su estado reducido y activo. El α -tocoferol detiene la cadena de reacciones de la peroxidación lipídica y el glutatión, y otros tioles (por ejemplo, el dihidrolipoato) bloquean los H_2O_2 y contribuyen al mantenimiento del tocoferol y del ácido ascórbico en sus formas reducidas^{12,24–26}.

Contaminación y modelos de estudio de estrés oxidativo causado por las especies reactivas de oxígeno

Actualmente existen 2 tipos de aproximaciones experimentales en el estudio del estrés oxidativo: la producción de especies reactivas de forma exógena y la endógena. En la primera, si se usa un modelo animal, este es expuesto a

ambientes oxidantes como puede ser la exposición repetida a dosis semejantes a contaminación ambiental, como, por ejemplo, la que se usa en animales expuestos de forma repetida a bajas dosis de ozono^{7,16,27} o la administración de sustancias tóxicas, como el paraquat, que inducen el estado de estrés oxidativo crónico mediante la generación de RL^{28,29} y la pérdida de las defensas antioxidantes. En la segunda, la producción del estrés oxidativo requiere la sobreproducción de moléculas prooxidantes, como ocurre en el modelo del ácido 3-nitropropiónico, el cual inhibe la cadena respiratoria mitocondrial y causa un déficit de ATP, llevando a un estado de estrés oxidativo o a una inhibición en la producción de antioxidantes^{30,31}, modelos transgénicos^{32–34}.

Además, se han utilizado varias especies animales como modelos de estudio del efecto de las ROS; tal es el caso de invertebrados como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el nematodo *Caenorhabditis elegans*, en los que se han inducido mutaciones puntuales en genes específicos para modificar la cantidad de moléculas de la SOD y la catalasa disponibles en los diferentes tejidos^{35–37}. También se han desarrollado otros modelos de inducción del estrés oxidativo en mamíferos, como ratas, ratones y monos. A partir de esos diferentes modelos, se han desarrollado aproximaciones tanto *in vitro* como *in vivo*.

Con los datos obtenidos de los modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* se ha podido dilucidar cómo el estrés oxidativo puede producir una gran variedad de efectos tóxicos; entre estos, son particularmente relevantes los efectos neurotóxicos, los cuales muestran disfunción neuronal, degeneración y muerte celular.

Por otra parte, los cultivos celulares permiten medir directamente los cambios del estado oxidante de las neuronas, lo cual hace posible estudiar la participación del estrés oxidativo en el desarrollo de enfermedades^{38–40}. Otra aproximación metodológica es el estudio del aumento en la producción de los RL por medio de una prueba molecular fluorescente sensible a oxidación, como la diclorodihidrofluoresceína, permitiendo así la detección de la producción de las ROS intracelulares^{41–43}. Esta técnica ha sido utilizada en el cultivo primario de neuronas del hipocampo de rata, en donde se han identificado moléculas prooxidantes mediante microscopía de fluorescencia⁴⁴.

Es importante señalar que el desarrollo de un modelo animal, en el cual se puedan replicar las condiciones de contaminación ambiental a las que el ser humano puede estar expuesto, ha permitido establecer que un factor crucial es el establecimiento de un estado crónico de estrés oxidativo, el cual lleva a una alteración en la señalización celular, causando pérdida de la regulación de la respuesta inflamatoria y alteración de vías de señalización intracelular asociadas a la regulación de las funciones celulares. Todo lo anterior forma parte de los mecanismos complejos involucrados en los procesos neurodegenerativos. Además, la exposición crónica a bajas dosis de ozono es un modelo no invasivo que permite el estudio de la participación del estrés oxidativo en los procesos neurodegenerativos y que, por sí mismo, sin otro factor agregado, es capaz de causar un proceso de neurodegeneración progresiva en el hipocampo de ratas expuestas a dicho gas⁴⁵. El estrés oxidativo causado por la exposición a oxígeno produce un aumento en las ROS⁷, que inducen daño celular⁴⁶ y la peroxidación lipídica

en diferentes regiones cerebrales^{45,47}. También se presenta disfunción mitocondrial⁴⁸, daño al retículo endoplásmico¹⁶, aumento de la microglía activada⁴⁵, incremento de la interleucina IL-17A¹⁷ y muerte neuronal dependiendo del tiempo de exposición^{45,49}.

Estrés oxidativo, plasticidad sináptica y enfermedades neurodegenerativas

El estrés oxidativo crónico producido principalmente por la exposición crónica a ozono afecta el desempeño conductual y la cognición. Se ha observado que la exposición crónica a ozono induce en roedores una disminución en la actividad exploratoria y un aumento en la conducta de congelamiento^{50,51}; asimismo, se ha reportado una disminución en el porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos en el laberinto elevado, una disminución del tiempo de interacción social y una disminución en la conducta de escalada⁵². También se ha visto un deterioro en las memorias de corto y de largo plazo en la tarea de evitación inhibitoria¹⁵ (fig. 2).

A nivel celular, la exposición crónica a ozono inhibe la neurogénesis en el giro dentado del animal adulto; también promueve la gliosis y un aumento de las microglías fagocíticas⁴⁵. Colín-Barenque et al. estudiaron el efecto de la exposición crónica a ozono y encontraron una disminución significativa en la densidad de espinas dendríticas en el bulbo olfatorio de ratas desde la primera exposición, conservándose el efecto hasta los 10 días⁵³. También se ha reportado una disminución en la densidad de espinas de las dendritas secundarias y terciarias de las neuronas medianas espinosas del estriado y las neuronas piramidales de la corteza prefrontal⁵⁰. A nivel de los sistemas de neurotransmisión, la exposición crónica a ozono produce una disminución en los niveles de acetilcolina, acetilcolinesterasa y acetilcolintransferasa en el área CA3 del hipocampo dorsal¹⁵ (fig. 2).

Algunas ROS juegan un papel esencial en la señalización relacionada con la plasticidad sináptica en varias regiones cerebrales. En el hipocampo, el anión superóxido es requerido para la activación de proteínas cinasas como la cinasa regulada por señal extracelular y la proteína cinasa C durante la inducción de la LTP⁵⁴. En cambio, la presencia de los antioxidantes y de los barredores del anión superóxido impide la activación de la cinasa regulada por señal extracelular en rebanadas de hipocampo⁵⁵; esto implica el bloqueo de varias cascadas de señalización que desencadenan la expresión génica asociada a la plasticidad sináptica.

Otros estudios muestran que en el hipocampo, el H₂O₂ es fundamental para la fosforilación de la cinasa regulada por señal extracelular y del elemento de unión reactivo a cAMP en respuesta a la estimulación del receptor NMDA^{56,57}. También participa en la liberación de Ca²⁺ de los reservorios intracelulares, lo que va a permitir que se activen cascadas de señalización que promueven la expresión de genes que participan en el procesamiento de información. Esto podría explicar por qué el uso de ozono y de otros agentes prooxidantes a altas dosis como terapia regenerativa en un intervalo temporal corto es benéfico para la salud neuronal, siempre y cuando los sistemas antioxidantes estén activos.

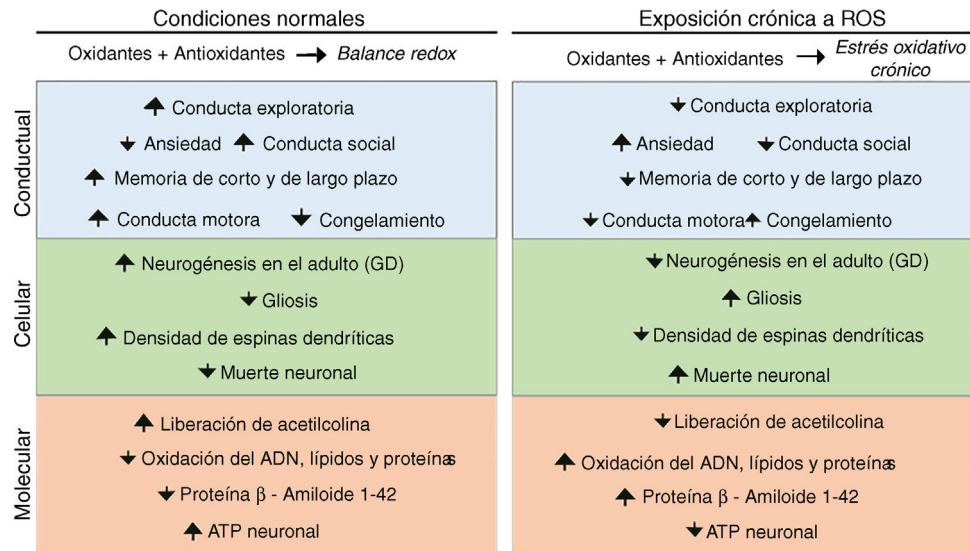


Figura 2 Efectos del estrés oxidativo crónico producido por la exposición crónica a ozono sobre la plasticidad sináptica cerebral observado a varios niveles de procesamiento de información: cognitivo-conductual, celular y molecular.

No obstante, también se ha observado que el ozono a bajas dosis causa un exceso en la producción de los agentes oxidantes debido al déficit de las defensas antioxidantes, lo cual es altamente tóxico para los procesos de plasticidad sináptica, que normalmente van a incidir directamente en problemas cognitivos.

El destino de una sinapsis cerebral depende del balance redox. Si el ambiente celular es prooxidante, las ROS producirán una poda de espinas dendríticas; en cambio, si el ambiente celular es antioxidante, el efecto de las ROS será neutralizado y la sinapsis se conservará⁵⁸.

Si bien hay evidencias sobre la incidencia de las ROS sobre algunas moléculas que participan activamente en procesos plásticos, existe muy poca información acerca del efecto de estas moléculas prooxidantes sobre los cambios en la estructura neuronal que subyace a la plasticidad sináptica. Ciertas áreas del cerebro humano, como los ganglios basales y la sustancia negra (SN), contienen grandes cantidades de hierro total y otros metales de transición que constituyen factores cruciales en la generación de ROS^{59,60}.

El papel de las especies reactivas de oxígeno en la enfermedad de Alzheimer

Los estudios realizados en cultivos primarios de células corticales de rata mostraron que la proteína β-amiloide induce deficiencias tanto en el complejo I (NADH deshidrogenasas) como en el complejo IV (citocromo c oxidasa). El complejo I es considerado el principal promotor de ROS en el estado fisiológico normal y se ha indicado que alteraciones fundamentales en su funcionamiento pueden resultar en una mayor generación de ROS e inducir el consumo total de la energía, como resultado de la interrupción de la fosforilación oxidativa. Lesiones mitocondriales causadas por la sobreproducción de la proteína β-amiloide en la enfermedad de Alzheimer (EA) inducen la generación de ROS, lo cual resulta en un daño y, posteriormente, en la muerte celular^{61,62}. El agotamiento del ATP neuronal produce un mal

funcionamiento de la neurotransmisión y altera el transporte axonal. Esto afecta a los canales iónicos dependientes de ATP, alterando así el equilibrio iónico citosólico⁶¹.

En roedores, se ha demostrado que el estado de estrés oxidativo causa en el hipocampo un proceso de neurodegeneración progresiva que induce muerte neuronal, pérdida de la neurogénesis, estimulación glial y aumento de la síntesis del β-amiloide 1-42, además de cambios conformacionales en dicha molécula^{27,45}.

Por otra parte, en algunos modelos animales y humanos se ha demostrado un aumento prolongado del estado prooxidante durante todo el curso de la EA, lo cual se apoya en varias evidencias que involucran a las ROS como causa de los cambios en el estado redox del cerebro envejecido y que podrían contribuir a la patogénesis de la EA^{63–65}. El debilitamiento de la membrana fosfolipídica, como principal resultado de la lipoperoxidación, ha sido reconocido como una de las causas en las enfermedades neurodegenerativas, como la EA⁶⁶. La proteína β-amiloide acentúa la capacidad de iniciación de la peroxidación lipídica. El aumento en la incidencia de los peróxidos lipídicos y la disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes se encuentran fuertemente correlacionados con la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares en el cerebro con EA. Además, marcadores de estrés oxidativo han sido detectados en el tejido cerebral y en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con EA^{67,68}.

En la enfermedad de Parkinson (EP), se ha demostrado que el estado de estrés oxidativo está ampliamente asociado a un aumento en la oxidación de la dopamina y el hierro, y a un déficit del sistema glutatión, lo cual causa un círculo vicioso que mantiene el estado de estrés oxidativo y la destrucción de la neurona dopaminérgica^{46,69}. En la EP está implicada la acumulación de α-sinucleína, así como la pérdida gradual de las neuronas dopaminérgicas en la SN^{70,71}. En esta enfermedad se ha observado un aumento en los niveles de 8-hidroxideoxiguanosina, asociado con un incremento en las delecciones que se presentan

comúnmente en el ADN mitocondrial de las neuronas dopaminérgicas no afectadas en la SN y en el suero^{72,73}. Además, se ha encontrado una reducción en la concentración de ácidos grasos libres poliinsaturados, mientras que aumentan los marcadores de peroxidación de lípidos (malondialdehído y 4-hidroxinonal, entre otros)^{74,75}. También se ha confirmado la carbonilación de proteínas como resultado de daño oxidante⁷⁶; estos cambios no son patognomónicos de la EP, ya que también están presentes en otras enfermedades neurodegenerativas como consecuencia de la presencia del estado de estrés oxidativo.

Estudios del daño del ADN mitocondrial han contribuido al desarrollo de nuevas hipótesis sobre la etiología de algunas enfermedades degenerativas relacionadas con la edad. Varias investigaciones refieren un déficit en la actividad enzimática del complejo I mitocondrial en la SN y la corteza prefrontal de pacientes con EP, por lo que parece ser un defecto específico del área^{77,78}. Este cambio específico en el complejo I en el estriado y la SN también se ha descrito en modelos animales y en los pacientes con EP^{79,80}.

La esclerosis lateral amiotrófica es una alteración letal y degenerativa de las motoneuronas y se ha demostrado que está relacionada con una mutación en el cromosoma 21 que codifica para la SOD de Cu/Zn, pero esta alteración solo se presenta en la forma familiar de la enfermedad y se transmite de forma autosómica dominante⁸¹. Este aspecto brinda la posibilidad de un mayor acercamiento, desde el punto de vista terapéutico, entre este grupo de pacientes y la gran mayoría de los enfermos con esclerosis lateral amiotrófica que no presentan carácter hereditario. Con el propósito de obtener más información sobre el posible papel de la actividad de la SOD de Cu/Zn en esta enfermedad, se produjeron ratones transgénicos que sobreexpresan el gen de la SOD Cu/Zn humano⁸². La alteración en los animales condujo a cambios patológicos en las motoneuronas, como la pérdida y destrucción de axones terminales y el desarrollo de múltiples terminales muy pequeñas⁸³. La toxicidad que genera un exceso en la actividad de la SOD puede explicarse por la formación de H_2O_2 , el cual es el precursor del radical $OH\bullet$. El radical $OH\bullet$ puede reaccionar con gran variedad de moléculas, en particular con los ácidos grasos poliinsaturados, y, finalmente, genera la reacción en cadena de la peroxidación lipídica y la destrucción de la integridad de las membranas⁸⁴.

Existen otras evidencias de cómo el estrés oxidativo desempeña una importante función en la patogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica, tanto esporádica como familiar. Se ha observado que las ROS generadas en el curso de la muerte celular y neuronal pueden ser moduladas por la actividad antioxidante del protooncogén Bcl-2⁸⁵. Se ha propuesto la excitotoxicidad del glutamato como mecanismo fisiopatológico en esta enfermedad^{86,87}. En el curso de este proceso, pueden generarse los $O_2^{\bullet-}$ a través de varias vías, que incluyen la producción directa de ROS, la activación de la xantina oxidasa mediada por el calcio y la iniciación de la cascada del ácido araquidónico por la fosfolipasa A2⁸⁸⁻⁹⁰. Finalmente, el NO^* , que también es producido por esta vía, puede interactuar con el anión $O_2^{\bullet-}$ para formar los $ONOO^-$, que son especies altamente reactivas⁸⁸.

Conclusiones

La contaminación del aire por ozono induce un estado crónico de estrés oxidativo. El estado crónico de estrés oxidativo es un factor crucial en las enfermedades crónico-degenerativas, que afectan la calidad de vida. El desarrollo de un modelo no invasivo animal para el estudio del estrés oxidativo crónico que replica las condiciones medioambientales en las que nos encontramos actualmente, que implica la exposición crónica a bajas dosis de ozono y la inhibición de la capacidad de respuesta de los sistemas antioxidantes, puede ayudar a dilucidar la asociación entre el estrés oxidativo y el desarrollo de las enfermedades crónicas degenerativas, provee información importante acerca de las interacciones moleculares y celulares que afectan diferentes estructuras cerebrales e inducen enfermedades neurodegenerativas.

El incremento crónico de las ROS, acompañado de un déficit de los sistemas antioxidantes, representa un riesgo importante en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, ya que el efecto de estas moléculas prooxidantes incide directamente sobre la plasticidad sináptica, específicamente en la pérdida de espinas dendríticas, la muerte neuronal y la pérdida de la capacidad de reparación cerebral, lo cual conlleva la pérdida de contactos sinápticos, afectando la capacidad del procesamiento de información por parte de las redes neuronales; por otro lado, también ocurren alteraciones en cascadas de señalización que inciden en la expresión génica, causando un déficit cognitivo que puede desencadenar la aparición de enfermedades neurodegenerativas.

Financiación

El presente trabajo fue financiado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-IN221417) y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT 219703).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) de la Universidad Nacional Autónoma de México por la asignación de la beca posdoctoral de Paola Cristina Bello Medina dentro del programa de Becas Posdoctorales en la UNAM (POSDOC).

Bibliografía

- Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180–3, <http://dx.doi.org/10.1002/ange.19860981203>.
- Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proc Natl Acad Sci.* 2018;115:5839–48, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1804932115>.
- Lichtenberg D, Pinchuk I. Oxidative stress, the term and the concept. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;461:441–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.062>.
- Cadet J, Wagner R. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a012559>, a012559.
- Matter B, Seiler CL, Murphy K, Ming X, Zhao J, Lindgren B, et al. Mapping three guanine oxidation products along DNA following exposure to three types of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med.* 2018;121:180–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.561>.
- Kadiiska MB, Basu S, Brot N, Cooper C, Saari Csallany A, Davies MJ, et al. Biomarkers of oxidative stress study V: Ozone exposure of rats and its effect on lipids, proteins, and DNA in plasma and urine. *Free Radic Biol Med.* 2013;61:408–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.023>.
- Rivas-Arancibia S, Hernandez-Zimbron LF, Rodriguez-Martinez AE, Deyanira-Maldonado P, Borgonio-Perez G, Sepulveda-Parada M. Oxidative stress-dependent changes in immune responses and cell death in substantia nigra after ozone exposure in rat. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:1–9, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2015.00065>.
- Peng N, Li Y, Liu Z, Liu T, Gai C. Emission, distribution and toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) during municipal solid waste (MSW) and coal co-combustion. *Sci Total Environ.* 2016;565:1201–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.188>.
- Wang HS, Xiao FN, Li ZQ, Ouyang J, Wu ZQ, Xia XH, et al. Sensitive determination of reactive oxygen species in cigarette smoke using microchip electrophoresis-localized surface plasmon resonance enhanced fluorescence detection. *Lab Chip.* 2014;14:1123–8, <http://dx.doi.org/10.1039/c3lc51220g>.
- Meinke MC, Müller R, Bechtel A, Haag SF, Darvin ME, Lohan SB, et al. Evaluation of carotenoids and reactive oxygen species in human skin after UV irradiation: A critical comparison between in vivo and ex vivo investigations. *Exp Dermatol.* 2015;24:194–7, <http://dx.doi.org/10.1111/exd.12605>.
- Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes CJ, Valko M. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38:592–607, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2017.04.005>.
- Ifeanyi OE. A review on free radicals and antioxidants. *Int J Curr Res Med Sci.* 2018;4:123–33, <http://dx.doi.org/10.22192/ijcrms.2018.04.02.019>.
- Ewald CY. Redox signaling of NADPH oxidases regulates oxidative stress responses, immunity and aging. *Antioxidants (Basel).* 2018;7, <http://dx.doi.org/10.3390/antiox7100130>, pii: E130.
- Gómez-Crisóstomo NP, Rodríguez Martínez E, Rivas-Arancibia S. Oxidative stress activates the transcription factors FoxO 1a and FoxO 3a in the hippocampus of rats exposed to low doses of ozone. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:805764, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/805764>.
- Farfán-García ED, Castillo-Hernández MC, Pinto-Almazán R, Rivas-Arancibia S, Gallardo JM, Guerra-Araiza C. Tibolone prevents oxidation and ameliorates cholinergic deficit induced by ozone exposure in the male rat hippocampus. *Neurochem Res.* 2014;39:1776–86, <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-014-1385-0>.
- Rodríguez-Martínez E, Nava-Ruiz C, Escamilla-Chimal E, Borgonio-Perez G, Rivas-Arancibia S. The effect of chronic ozone exposure on the activation of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in rat hippocampus. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:245, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2016.00245>.
- Solteiro-Villavicencio H, Rivas-Arancibia S. Systemic Th17/IL-17A response appears prior to hippocampal neurodegeneration in rats exposed to low doses of ozone. *Neurologia.* 2017;17:30194–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.04.001>.
- Murphy MP. Antioxidants as therapies: Can we improve on nature? *Free Radic Biol Med.* 2014;66:20–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.010>.
- Taverne YJ, Merkus D, Bogers AJ, Halliwell B, Duncker DJ, Lyons TW. Reactive oxygen species: Radical factors in the evolution of animal life. A molecular timescale from Earth's earliest history to the rise of complex life. *BioEssays.* 2018;40:1–9, <http://dx.doi.org/10.1002/bies.201700158>.
- Lokesh KN, Channarayappa, Venkataranganna M, Raj GG, Patil H, Dave H. Augmentation of antioxidant and iron(III) chelation properties of tertiary mixture of bioactive ligands. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;45:114–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.10.001>.
- Carocho M, Ferreira IC. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol.* 2013;51:15–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.09.021>.
- Yang HY, Lee TH. Antioxidant enzymes as redox-based biomarkers: A brief review. *BMB Rep.* 2015;48:200–8, <http://dx.doi.org/10.5483/BMBRep.2015.48.4.274>.
- Korge P, Calmettes G, Weiss JN. Increased reactive oxygen species production during reductive stress: The roles of mitochondrial glutathione and thioredoxin reductases. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1847:514–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabi.2015.02.012>.
- Cobley JN, McHardy H, Morton JP, Nikolaidis MG, Close GL. Influence of vitamin C and vitamin E on redox signaling: Implications for exercise adaptations. *Free Radic Biol Med.* 2015;84:65–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.018>.
- Esrefoglu M, Akinci A, Taslidere E, Elbe H, Cetin A, Ates B. Ascorbic acid and beta-carotene reduce stress-induced oxidative organ damage in rats. *Biotech Histochem.* 2016;91:455–64, <http://dx.doi.org/10.1080/10520295.2016.1220019>.
- Wawrzyniak A, Górnicka M, Hamutka J, Gajewska M, Drywień M, Pierzynowska J, et al. α -Tocopherol, ascorbic acid, and β -carotene protect against oxidative stress but reveal no direct influence on p53 expression in rats subjected to stress. *Nutr Res.* 2013;33:868–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2013.07.001>.
- Rivas-Arancibia S, Rodríguez-Martínez E, Badillo-Ramírez I, López-González U, Saniger JM. Structural changes of amyloid beta in hippocampus of rats exposed to ozone: A raman spectroscopy study. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:137, <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2017.00137>.
- Chang X, Lu W, Dou T, Wang X, Lou D, Sun X, et al. Paraquat inhibits cell viability via enhanced oxidative stress and apoptosis in human neural progenitor cells. *Chem Biol Interact.* 2013;206:248–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2013.09.010>.
- Blanco-Ayala T, Andérica-Romero AC, Pedraza-Chaverri J. New insights into antioxidant strategies against paraquat toxicity. *Free Radic Res.* 2014;48:623–40, <http://dx.doi.org/10.3109/10715762.2014.899694>.

30. Souza LC, Wilhelm EA, Bortolatto CF, Nogueira CW, Boeira SP, Jesse CR. Involvement of mGlu5 receptor in 3-nitropropionic acid-induced oxidative stress in rat striatum. *Neurol Res.* 2014;36:833–40, <http://dx.doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000334>.
31. Shinomol GK, Ranganayaki S, Joshi AK, Gayathri N, Gowda H, Muralidhara, et al. Characterization of age-dependent changes in the striatum: Response to the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *Mech Ageing Dev.* 2016;161:66–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2016.04.008>.
32. Rudnick ND, Griffey CJ, Guarnieri P, Gerbino V, Wang X, Piersaint JA, et al. Distinct roles for motor neuron autophagy early and late in the SOD1^{G93A} mouse model of ALS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:E8294–303, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1704294114>.
33. Tran TV, Shin EJ, Dang DK, Ko SK, Jeong JH, Nah SY, et al. Ginsenoside Re protects against phencyclidine-induced behavioral changes and mitochondrial dysfunction via interactive modulation of glutathione peroxidase-1 and NADPH oxidase in the dorsolateral cortex of mice. *Food Chem Toxicol.* 2017;110:300–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2017.10.019>.
34. Mai HN, Sharma N, Shin EJ, Nguyen BT, Jeong JH, Jang CG, et al. Exposure to far infrared ray protects methamphetamine-induced behavioral sensitization in glutathione peroxidase-1 knockout mice via attenuating mitochondrial burdens and dopamine D1 receptor activation. *Neurochem Res.* 2018;43:1118–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-018-2528-5>.
35. Liu T, Li L, Zhang F, Wang Y. Transcriptional inhibition of the Catalase gene in phosphine-induced oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *Pestic Biochem Physiol.* 2015;124:1–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pestbp.2015.05.005>.
36. Haddadi M, Jahromi SR, Sagar BKC, Patil RK, Shivanandappa T, Ramesh SR. Brain aging, memory impairment and oxidative stress: A study in *Drosophila melanogaster*. *Behav Brain Res.* 2014;259:60–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.036>.
37. Moreno-Arriola E, Cardenas-Rodriguez N, Coballase-Urrutia E, Pedraza-Chaverri J, Carmona-Aparicio L, Ortega-Cuellar D. *Caenorhabditis elegans*: A useful model for studying metabolic disorders in which oxidative stress is a contributing factor. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:705253. doi: 10.1155/2014/705253.
38. Koppenhöfer D, Kettenbaum F, Susloparova A, Law JKY, Vu XT, Schwab T, et al. Neurodegeneration through oxidative stress: Monitoring hydrogen peroxide induced apoptosis in primary cells from the subventricular zone of BALB/c mice using field-effect transistors. *Biosens Bioelectron.* 2015;67:490–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2014.09.012>.
39. Singh N, Lawana V, Luo J, Phong P, Abdalla A, Palanisamy B, et al. Organophosphate pesticide chlorpyrifos impairs STAT1 signaling to induce dopaminergic neurotoxicity: Implications for mitochondria mediated oxidative stress signaling events. *Neurobiol Dis.* 2018;117:82–113, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.019>.
40. Jun Z, Ibrahim MM, Dezheng G, Bo Y, Qiong W, Yuan Z. UCP2 protects against amyloid beta toxicity and oxidative stress in primary neuronal culture. *Biomed Pharmacother.* 2015;74:211–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2015.08.001>.
41. Xu T, Yang X, Wu C, Qiu J, Fang Q, Wang L, et al. Pyrroloquinoline quinone attenuates cachexia-induced muscle atrophy via suppression of reactive oxygen species. *J Thorac Dis.* 2018;10:2752–9, <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.04.112>.
42. Sakuma S, Ishimura M, Yuba Y, Itoh Y, Fujimoto Y. The peptide glycyl-?-histidyl-?-lysine is an endogenous antioxidant in living organisms, possibly by diminishing hydroxyl and peroxy radicals. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2018;10:132–8.
43. Sánchez Campos S, Alza NP, Salvador GA. Lipid metabolism alterations in the neuronal response to A53T α -synuclein and Fe-induced injury. *Arch Biochem Biophys.* 2018;655:43–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2018.08.007>.
44. Zhu Y, Tang Q, Wang G, Han R. Tanshinone IIA protects hippocampal neuronal cells from reactive oxygen species through changes in autophagy and activation of phosphatidylinositol 3-kinase, protein kinase B, and mechanistic target of rapamycin pathways. *Curr Neurovasc Res.* 2017;14:132–40, <http://dx.doi.org/10.2174/1567202614666170306105315>.
45. Rivas-Arancibia S, Guevara-Guzmán R, López-Vidal Y, Rodríguez-Martínez E, Zanardo-Gomes M, Angoa-Pérez M, et al. Oxidative stress caused by ozone exposure induces loss of brain repair in the hippocampus of adult rats. *Toxicol Sci.* 2010;113:187–97, <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfp252>.
46. Pereyra-Muñoz N, Rugerio-Vargas C, Angoa-Pérez M, Borgonio-Pérez G, Rivas-Arancibia S. Oxidative damage in substantia nigra and striatum of rats chronically exposed to ozone. *J Chem Neuroanat.* 2006;31:114–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchemneu.2005.09.006>.
47. Martínez-Canabal A, Angoa-Pérez M, Rugerio-Vargas C, Borgonio-Pérez G, Rivas-Arancibia S. Effect of growth hormone on cyclooxygenase-2 expression in the hippocampus of rats chronically exposed to ozone. *Int J Neurosci.* 2008;118:455–69, <http://dx.doi.org/10.1080/00207450701593160>.
48. Rodríguez-Martínez E, Martínez F, Espinosa-García MT, Maldonado P, Rivas-Arancibia S. Mitochondrial dysfunction in the hippocampus of rats caused by chronic oxidative stress. *Neuroscience.* 2013;252:384–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.018>.
49. Santiago-López D, Bautista-Martínez JA, Reyes-Hernandez CI, Aguilar-Martínez M, Rivas-Arancibia S. Oxidative stress, progressive damage in the substantia nigra and plasma dopamine oxidation, in rats chronically exposed to ozone. *Toxicol Lett.* 2010;197:193–200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.05.020>.
50. Avila-Costa MR, Colín-Barenque L, Fortoul TI, Machado-Salas JP, Espinosa-Villanueva J, Rugerio-Vargas C, et al. Motor impairments in an oxidative stress model and its correlation with cytological changes on rat striatum and prefrontal cortex. *Int J Neurosci.* 2001;108:193–200, <http://dx.doi.org/10.3109/00207450108986514>.
51. Rivas-Arancibia S, Dorado-Martínez C, Colín-Barenque L, Kendrick KM, de la Riva C, Guevara-Guzmán R. Effect of acute ozone exposure on locomotor behavior and striatal function. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;74:891–900, [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00011-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00011-X).
52. Mokoena ML, Harvey BH, Viljoen F, Ellis SM, Brink CB. Ozone exposure of Flinders Sensitive Line rats is a rodent translational model of neurobiological oxidative stress with relevance for depression and antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232:2921–38, <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-015-3928-8>.
53. Colín-Barenque L, Dorado-Martínez C, Rivas-Arancibia S, Avila-Costa MR, Fortoul TI. Morphological recovery of the granule cells from the olfactory bulb after the cessation of acute ozone exposure. *Int J Neurosci.* 2005;115:411–21, <http://dx.doi.org/10.1080/00207450590521028>.
54. Beckhauser T, Francis-Oliveira J, de Pasquale R. Reactive oxygen species: Physiopathological effects on synaptic plasticity. *J Exp Neurosci.* 2016;10(Suppl 1):23–48, <http://dx.doi.org/10.4137/JEN.S39887.TYPE>.
55. Castellani GC, Quinlan EM, Cooper LN, Shouval HZ. A biophysical model of bidirectional synaptic plasticity: Dependence on AMPA and NMDA receptors. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98:12772–7, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.201404598>.

56. Massaad CA, Klann E. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14:2013–54, <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2010.3208>.
57. Sun J, Sun J, Ming G, Song H. Epigenetic regulation of neurogenesis in the adult mammalian brain. *Eur J Neurosci*. 2011;33:1087–93, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07607.x>.
58. Smythies J. Redox aspects of signaling by catecholamines and their metabolites. *Antioxid Redox Signal*. 2000;2:575–83.
59. Double KL, Halliday GM, Henderson J, Griffiths FM, Heinemann T, Riederer P, et al. The dopamine receptor agonist lisuride attenuates iron-mediated dopaminergic neurodegeneration. *Exp Neurol*. 2003;184:530–5.
60. Sulzer D, Bogulavsky J, Larsen KE, Behr G, Karatekin E, Kleinman MH, et al. Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:11869–74.
61. Luque-Contreras D, Carvajal K, Toral-Rios D, Franco-Bocanegra D, Campos-Peña V. Oxidative stress and metabolic syndrome: Cause or consequence of Alzheimer's disease? *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:1–11, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/497802>.
62. Bobba A, Amadoro G, Valenti D, Corsetti V, Lassandro R, Atlante A. Mitochondrial respiratory chain Complexes I and IV are impaired by β -amyloid via direct interaction and through Complex I-dependent ROS production, respectively. *Mitochondrion*. 2013;13:298–311, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2013.03.008>.
63. Yan MH, Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Free Radic Biol Med*. 2013;62:90–101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.014>.
64. Altunoglu E, Guntas G, Erdenen F, Akkaya E, Topac I, Irmak H, et al. Ischemia-modified albumin and advanced oxidation protein products as potential biomarkers of protein oxidation in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15:872–80, <http://dx.doi.org/10.1111/ggi.12361>.
65. Atukeren P, Cengiz M, Yavuzer H, Gelisgen R, Altunoglu E, Oner S, et al. The efficacy of donepezil administration on acetylcholinesterase activity and altered redox homeostasis in Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacotherapy*. 2017;90:786–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.101>.
66. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol*. 2018;14:450–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014>.
67. Porcellotti S, Fanelli F, Fracassi A, Sepe S, Cecconi F, Bernardi C, et al. Oxidative stress during the progression of beta-amyloid pathology in the neocortex of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:967203. doi: 10.1155/2015/967203.
68. Huang YJ, Jin MH, Pi RB, Zhang JJ, Ouyang Y, Chao XJ, et al. Acrolein induces Alzheimer's disease-like pathologies in vitro and in vivo. *Toxicol Lett*. 2013;217:184–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.12.023>.
69. Bhattacharjee N, Borah A. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction are the underlying events of dopaminergic neurodegeneration in homocysteine rat model of Parkinson's disease. *Neurochem Int*. 2016;101:48–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2016.10.001>.
70. Malek N, Swallow D, Grosset KA, Nichtchik O, Spillantini M, Grosset DG. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - A systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2014;130:59–72, <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12247>.
71. Nussbaum RL. The identification of alpha-synuclein as the first Parkinson disease gene. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(Suppl 1):S45–51, <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-179003>.
72. Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK, Perry RH, et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat Genet*. 2006;38:515–7, <http://dx.doi.org/10.1038/ng1769>.
73. Wen L, Zhang QS, Heng Y, Chen Y, Wang S, Yuan YH, et al. NLRP3 inflammasome activation in the thymus of MPTP-induced Parkinsonian mouse model. *Toxicol Lett*. 2018;288:1–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.02.003>.
74. Romuk E, Szczurek W, Oleś M, Gabrysiak A, Skowron M, Nowak P, et al. The evaluation of the changes in enzymatic antioxidant reserves and lipid peroxidation in chosen parts of the brain in an animal model of Parkinson disease. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26:953–9, <http://dx.doi.org/10.17219/acem/63999>.
75. Miletić J, Drakulić D, Pejić S, Petković M, Ilić TV, Miljković M, et al. Prooxidant-antioxidant balance, advanced oxidation protein products and lipid peroxidation in Serbian patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 2018;7454:1–8, <http://dx.doi.org/10.1080/00207454.2017.1403916>.
76. Mukherjee K, Chio TI, Sackett DL, Bane SL. Detection of oxidative stress-induced carbonylation in live mammalian cells. *Free Radic Biol Med*. 2015;84:11–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.011>.
77. Simcox EM, Reeve A, Turnbull D. Monitoring mitochondrial dynamics and complex I dysfunction in neurons: Implications for Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans*. 2013;41:1618–24, <http://dx.doi.org/10.1042/BST20130189>.
78. Gatt AP, Duncan OF, Attems J, Francis PT, Ballard CG, Bateman JM. Dementia in Parkinson's disease is associated with enhanced mitochondrial complex I deficiency. *Mov Disord*. 2016;31:352–9, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26513>.
79. Zilocchi M, Finzi G, Lualdi M, Sessa F, Fasano M, Alberio T. Mitochondrial alterations in Parkinson's disease human samples and cellular models. *Neurochem Int*. 2018;118:61–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2018.04.013>.
80. Kanazawa M, Ohba H, Nishiyama S, Kakiuchi T, Tsukada H. Effect of MPTP on serotonergic neuronal systems and mitochondrial complex I activity in the living brain: A PET study on conscious rhesus monkeys. *J Nucl Med*. 2017;58:1111–6, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.116.189159>.
81. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1–18, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>.
82. Chattopadhyay M, Nwadiibia E, Strong CD, Gralla EB, Valentine JS, Whitelegge JP. The disulfide bond, but not zinc or dimerization, controls initiation and seeded growth in amyotrophic lateral sclerosis-linked Cu,Zn superoxide dismutase (SOD1) fibrillation. *J Biol Chem*. 2015;290:30624–36, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M115.666503>.
83. Salameh J, Brown H, Berry J. Amyotrophic lateral sclerosis: Review. *Semin Neurol*. 2015;35:469–76, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-03354-1.50070-5>.
84. Sheng Y, Abreu IA, Cabelli DE, Maroney MJ, Miller AF, Teixeira M, et al. Superoxide dismutases and superoxide reductases. *Chem Rev*. 2014;114:3854–918, <http://dx.doi.org/10.1021/cr4005296>.
85. Chong SJ, Low IC, Pervaiz S. Mitochondrial ROS and involvement of Bcl-2 as a mitochondrial ROS regulator. *Mitochondrion*. 2014;19(Part A):39–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2014.06.002>.
86. Milanese M, Giribaldi F, Melone M, Bonifacino T, Musante I, Carminati E, et al. Knocking down metabotropic glutamate receptor 1 improves survival and disease progression in the SOD1(G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2014;64:48–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.006>.
87. Blasco H, Mavel S, Corcia P, Gordon PH. The glutamate hypothesis in ALS: Pathophysiology and drug

- development. *Curr Med Chem.* 2014;21:3551–75, <http://dx.doi.org/10.2174/0929867321666140916120118>.
88. Trostchansky A, Mastrogiovanni M, Miquel E, Rodríguez-Bottero S, Martínez-Palma L, Cassina P, et al. Profile of arachidonic acid-derived inflammatory markers and its modulation by nitro-oleic acid in an inherited model of amyotrophic lateral sclerosis. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:1–11, <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2018.00131>.
89. Carocci A, Catalano A, Sinicropi MS, Genchi G. Oxidative stress and neurodegeneration: The involvement of iron. *BioMetals.* 2018;1–21, <http://dx.doi.org/10.1007/s10534-018-0126-2>.
90. Du Y, Wen Y, Guo X, Hao J, Wang W, He A, et al. A genome-wide expression association analysis identifies genes and pathways associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38:635–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10571-017-0512-2>.