

## MODELOS NEUROTÓXICOS PARA INDUÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS EM ROEDORES

Bruno Gomes da Cruz<sup>1</sup>; Sabrina Vanderley de Jesus Fabiano<sup>2</sup>,  
Tatiane Batista dos Santos<sup>3</sup>, Marianne Celestino Andrade<sup>4</sup>,  
Victória Garcia Peres<sup>5</sup>, Margarete Zarnado Gomes<sup>6</sup> (Orientador)

[bruno.gomes06@souunit.com.br](mailto:bruno.gomes06@souunit.com.br)

<sup>1,2</sup>Universidade Tiradentes (UNIT)/Farmácia/Aracaju/SE.

<sup>3</sup>Universidade Tiradentes (UNIT)/Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em  
Biotecnologia e Saúde/Aracaju/SE.

<sup>4,5</sup>Universidade Tiradentes (UNIT), Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em  
Biotecnologia e Saúde/Aracaju/SE.

<sup>6</sup>Instituto de Tecnologia e Pesquisa/Aracaju/SE.

2.00.00.00-6 - Ciências Biológicas; 20700008 – Fisiologia

### RESUMO

**Introdução:** A doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa caracterizada pela perda dos neurônios dopaminérgicos e pela presença de agregados de  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -syn). Modelos animais, sobretudo em roedores, têm sido essenciais para o estudo da patologia e do desenvolvimento de terapias. Diferentes modelos neurotóxicos simulam aspectos da DP, embora apresentem limitações na reprodução completa dos sintomas e das patologias humanas<sup>1</sup>. **Objetivos:** Verificar os modelos neurotóxicos existentes para a indução da DP, destacando suas características, benefícios e limitações, focando nos mecanismos fisiopatológicos descritos em modelo animal. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, com busca realizada nos descritores "Parkinson Disease" AND "Animal Models" entre 2021 e 2025 nas bases de dados *ScienceDirect* e *PubMed*, utilizando busca por títulos. Critérios de inclusão contemplaram artigos originais e revisões recentes que abordassem modelos animais de DP em roedores com foco na indução neurotóxica. Foram excluídos artigos que não apresentaram dados ativos sobre mecanismos fisiopatológicos ou que utilizaram modelos não experimentais. **Resultados:** Modelos neurotóxicos comumente usados incluem o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) e o 6-hidroxidopamina (6-OHDA), que causam neurodegeneração dopaminérgica rápida e déficits motores, porém não reproduzem os estágios prodrômicos ou a patologia completa da doença<sup>1</sup>. O MPTP, utilizado em camundongos e primatas, induz neurodegeneração e déficits motores, mas sem agregação de  $\alpha$ -syn. Já o 6-OHDA, aplicado via estereotaxia, promove perda dopaminérgica unilateral e sintomas motores, mas falha na formação de corpos de Lewy (LB)<sup>2</sup>. Outros modelos empregam neurotoxinas ambientais como paraquate e rotenona, que simulam algumas características crônicas da DP, porém com limitações relacionadas à toxicidade e reprodução incompleta dos sintomas motores<sup>3</sup>. Modelos genéticos, como camundongos transgênicos *SNCA (A53T)*, *LRRK2 (G2019S)* e *VPS35*, apresentam agregação de  $\alpha$ -syn e sintomas motores tardios, sendo úteis para estudar a fisiopatologia e terapias relacionadas, mas com fenótipos clinicopatológicos inconsistentes e limitações no desenvolvimento motor<sup>4,5</sup>. Modelos de transdução viral permitem avaliação da agregação da  $\alpha$ -syn, embora apresentem

toxicidade local do vetor<sup>1</sup>. Estudos em modelos não humanos e não mamíferos (*Drosophila* e *zebrafish*) têm trazido contribuições importantes, especialmente para pesquisas genéticas e triagem de medicamentos<sup>3,4,5</sup>. Contudo, as diferenças fisiológicas e ausência de alguns homólogos limitam sua aplicabilidade direta. Déficits cognitivos, frequentemente subestimados, começam a ser explorados em modelos de DP, com destaque para tarefas que minimizam interferências motoras. A disfunção dopaminérgica cerebral e do trato gastrointestinal, observada em modelos neurotóxicos e genéticos, está associada a manifestações motoras e não motoras da DP<sup>6,7</sup>. Estudos recentes indicam o potencial neuroprotetor dos inibidores da 5 $\alpha$ -redutase (5ARIs), como finasterida e dutasterida, na proteção do sistema dopaminérgico em modelos animais de DP, embora efeitos colaterais e limitações de gênero devam ser considerados<sup>8</sup>. **Conclusão:** Portanto, os modelos neurotóxicos em roedores reproduzem muitos dos danos neuronais e déficits motores da DP, porém carecem de replicar integralmente a complexidade clínica, especialmente os sintomas cognitivos e a agregação típica da  $\alpha$ -syn. Modelos genéticos e virais complementam o entendimento fisiopatológico, mas apresentam limitações fenotípicas. A combinação de modelos e o desenvolvimento de abordagens inovadoras é fundamental para avanços no estudo e tratamento da DP.

**PALAVRAS-CHAVE:** Agentes neurotóxicos, Doença de parkinson, Transtornos motores.

## ABSTRACT

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by the loss of dopaminergic neurons and the presence of  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn) aggregates. Animal models, especially in rodents, have been essential for studying the pathology and developing therapies. Different neurotoxic models simulate aspects of PD, although they have limitations in fully reproducing the symptoms and pathologies of humans<sup>1</sup>. **Objectives:** To verify the existing neurotoxic models for inducing PD, highlighting their characteristics, benefits, and limitations, focusing on the pathophysiological mechanisms described in animal models. **Methodology:** An integrative literature review was conducted, with searches using the descriptors "Parkinson Disease" AND "Animal Models" between 2021 and 2026, in the ScienceDirect and PubMed databases, using title searches. Inclusion criteria included original articles and recent reviews that addressed animal models of PD in rodents with a focus on neurotoxic induction. Articles that did not present active data on pathophysiological mechanisms or used non-experimental models were excluded. **Results:** Commonly used neurotoxic models include 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and 6-hydroxydopamine (6-OHDA), which cause rapid dopaminergic neurodegeneration and motor deficits, but do not reproduce the prodromal stages or the complete pathology of the disease<sup>1</sup>. MPTP, used in mice and primates, induces neurodegeneration and motor deficits, but without  $\alpha$ -syn aggregation. 6-OHDA, applied via stereotaxy, promotes unilateral dopaminergic loss and motor symptoms, but fails to form Lewy bodies (LB)<sup>2</sup>. Other models use environmental neurotoxins such as paraquat and rotenone, which simulate some chronic characteristics of PD, but with limitations related to toxicity and incomplete reproduction of motor symptoms<sup>3</sup>. Genetic models, such as transgenic mice SNCA (A53T), LRRK2 (G2019S), and VPS35, present  $\alpha$ -syn aggregation and late motor symptoms, being useful for studying pathophysiology and related therapies, but with inconsistent clinicopathological phenotypes and limitations in motor development<sup>4,5</sup>. Viral transduction models allow evaluation of  $\alpha$ -syn aggregation, although they present local vector toxicity<sup>1</sup>. Studies in non-human and non-mammalian models (*Drosophila* and *zebrafish*) have brought important contributions, especially for genetic research and drug screening<sup>3,4,5</sup>. However, physiological differences and the absence of some homologs limit their direct applicability. Cognitive deficits, often underestimated, are beginning to be explored in PD models, with emphasis on tasks that minimize motor interferences. Cerebral and gastrointestinal tract dopaminergic dysfunction, observed in neurotoxic and genetic models, is associated with motor and non-motor manifestations of PD<sup>6,7</sup>. Recent studies indicate the neuroprotective potential of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors (5ARIs), such as finasteride and dutasteride, in protecting the dopaminergic system in animal models of PD, although side effects and gender limitations should be considered<sup>8</sup>. **Conclusion:** Therefore, neurotoxic models in rodents reproduce many of the neuronal damages and motor deficits of PD, but lack to fully replicate the clinical complexity, especially cognitive symptoms and the typical  $\alpha$ -syn aggregation. Genetic and viral models complement the pathophysiological understanding, but present phenotypic limitations. The combination of models and the development of innovative approaches is fundamental for advances in the study and treatment of PD.

**KEYWORDS:** Motor disorders, Neurotoxic agents, Parkinson disease.

**REFERÊNCIAS/REFERENCES:**

[1] STURCHIO, Andrea; KAUFFMAN, Marcelo A.; MARSILI, Luca *et al.* Recalibrating the Why and Whom of Animal Models in Parkinson Disease: A Clinician's Perspective. **Brain Sciences**, v. 14, n. 2, p. 151, 31 jan. 2024.

[2] WICHMANN, Thomas; NELSON, Alexandra; TORRES, Eileen Ruth S. *et al.* Leveraging animal models to understand non-motor symptoms of Parkinson's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 208, p. 106848, maio 2025.

[3] HE, Sui; RU, Qin; CHEN, Lin *et al.* Advances in animal models of Parkinson's disease. **Brain Research Bulletin**, v. 215, p. 111024, set. 2024.

[4] PENG, Yong; JIANG, Dai-yi; YAO, Shun-yu *et al.* Gene-modified animal models of Parkinson's disease. **Experimental Neurology**, v. 390, p. 115287, ago. 2025.

[5] ZHANG, Chutian; CHEN, Shiya; LI, Xiyu *et al.* Progress in Parkinson's disease animal models of genetic defects: Characteristics and application. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 155, p. 113768, nov. 2022.

[6] AHNAOU, A.; DRINKENBURG, W. H. I. M. REM sleep behavior and olfactory dysfunction: Enhancing the utility and translation of animal models in the search for precision medicines for Parkinson's disease. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 143, p. 104897, dez. 2022.

[7] MIZRAHI-KLIGER, Aviv D., FELDMANN, Lucia K., KÜHN, Andrea A. *et al.* Etiologies of insomnia in Parkinson's disease – Lessons from human studies and animal models. **Experimental Neurology**, v. 350, p. 113976, abr. 2022.

[8] BOURQUE, Mélanie; MORISSETTE, Marc; ISENBRANDT, Amandine *et al.* Effect of 5-alpha reductase inhibitors in animal models of Parkinson's disease. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 75, p. 101156, out. 2024.