

1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) Parkinson hastalığı üzerindeki etkileri

Effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine on Parkinson's disease

Havvanur Akbulut¹, Elif Köylüođlu¹, Oytun Erbaş²

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye

²Demirođlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Parkinson hastalığı erişkinlerde sık görülen, dopaminerjik nöronların zarar görmesi sonucunda gelişen kronik bir hareket bozukluğudur. Belirtileri tremor, rijidite, denge bozukluğu ve bradikinesidir. Hastalığın mevcut ilaçları semptomları tedavi eder; hiçbiri nörodejenerasyonu durdurmaz. Parkinson hastalığı araştırmaları için deney hayvanları üzerinde çeşitli modellemeler yapılır. Bu modellemelerde kullanılan maddelerin başında sentetik bir toksin olan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) gelir. MPTP, yasadışı uyuşturucu üretimi sırasında istemeden ortaya çıkmış nörotoksik bir maddedir. MPTP, vücutta 1-metil-4-fenil-4-propionoksipiperidine dönüşür. Bu madde Parkinson hastalığına benzer biyokimyasal, patolojik ve klinik özelliklerin çoğunu akut ve geri dönüşümsüz bir şekilde meydana getirir ve bu deneysel Parkinson modeli birçok araştırmacıya yol gösterir. Bu derlemede, MPTP'nin keşfi, metabolizması, nörodejenerasyon mekanizmaları ve tedavide kullanımı literatür ışığında tartışıldı.

Anahtar sözcükler: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin, 1-metil-4-fenil-4-propionoksipiperidin, deneysel Parkinson modeli, Parkinson hastalığı.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a chronic movement disorder seen frequently in adults and caused by the destruction of dopaminergic neurons. Its symptoms are tremor, rigidity, balance disorder, and bradykinesia. The current medications of the disease cure the symptoms; none of them stops neurodegeneration. Various modellings are performed on experimental animals for Parkinson's disease research. The main substance used in these modellings is 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), a synthetic toxin. MPTP is a neurotoxic agent that appeared unintentionally during the production of illicit drugs. MPTP converts to 1-methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine in the body. This substance produces most of the biochemical, pathological, and clinical features similar to Parkinson's disease in an acute and irreversible way and this experimental Parkinson model leads many researchers. In this review, we discussed MPTP's discovery, metabolism, neurodegeneration mechanisms, and use in treatment in light of the literature.

Keywords: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, 1-methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine, experimental Parkinson model, Parkinson's disease.

TANIMLAMALAR

Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından "shaking palsy" (titrek felç) adı altında tanımlanmıştır. Temelde substantia nigradaki dopaminerjik nöronların ölümünden kaynaklanmaktadır. Normal olarak insan beyninde belli bölgelerde dopamin üreten beyin hücreleri (nöronlar) bulunur. Bu hücreler beynin substantia nigra

adı verilen belli bir alanında yoğunlaşmış halde bulunurlar. Dopamin, substantia nigra ile vücut hareketlerini kontrol eden diğer beyin bölgeleri arasındaki mesaj ileten bir kimyasaldır. Dopamin üreten hücrelerin %60-80'i kayba uğradığından yeterli miktarda dopamin üretilmez, sağ kalan hücrelerde de Lewy cisimcikleri saptanır ve Parkinson hastalığının motor belirtileri ortaya çıkar (Şekil 1). Beyin hücrelerindeki bu yetersizlik süreci nörodejenerasyon olarak adlandırılır. Mevcut Parkinson hastalığı ilaçları semptomları tedavi

Geliş tarihi: 31 Ocak 2019 **Kabul tarihi:** 06 Ocak 2019 **Online Yayın:** 18 Şubat 2019

İletişim adresi: Elif Köylüođlu, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, 34295 Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye.
Tel: 0537 - 472 12 62 e-posta: ekoyluoglu15@gmail.com

Atır:

Akbulut H, Köylüođlu E. 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) Parkinson hastalığı üzerindeki etkileri.
FNG & Demirođlu Bilim Tıp Dergisi 2019;5(1):48-54.

eder; hiçbir dopaminerjik nöron dejenerasyonunu durdurmaz veya geciktirmez.^[1,2]

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

Parkinson hastalığının çevredeki bir zehirden kaynaklanabileceği kuramı son dönemlerde önem kazanmıştır. Bazı kimyasalların Parkinson hastalığına neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. Bunların başında sentetik bir toksin olan MPTP gelmektedir. Bazı çalışmalarda kuyu suyu kullanımı, kırsal yaşam ve tarımda kullanılan bazı ilaçlara maruz kalan kişilerde de Parkinson hastalığına yakalanma riskinin arttığı gösterilmiştir.

MPTP, 1980'lerin başında ABD'nin California eyaletinde laboratuvarında uyuşturucu madde üreten bir kimyacının 1-metil-4-fenil-4-propiyonoksipiperidin (MPPP) adlı uyuşturucu maddeyi biresimlerken istemeden elde ettiği katışık bir yapay uyuşturucudur. Bu tür uyuşturucu kullanan kişilerden MPTP bulaşmış MPPP kullanan bir grup insanda geriye dönüşü olmayan ve Parkinson hastalığına çok benzeyen bir sendrom oluşturmuştur.

İnsanlarda ve maymunlarda MPTP, titreme, sertlik, hareket yavaşlığı, postural instabilite ve donma dahil olmak üzere PH'nin tüm özellikleri ile karakterize edilen geri dönüşümsüz ve şiddetli bir Parkinson sendromu oluşturur. Sendromun PH'den tek farkı hızlı başlayıp çok şiddetli seyretmesidir. MPTP, vücutta sinirleri etkileyen 1-metil-4-fenilpiridinyum (MPP+) adlı zehre dönüşür. Bu zehir PH'de beyin ve sinirlerde oluşan zedelenmenin aynısına yol açar. Aynı şekilde MPTP'ye duyarlılık hem maymunlarda hem de farelerde yaşla birlikte artar. Buna dayanarak yeni ilaçların etkisini maymunlar üzerinde değerlendirmeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır.^[3]

ETYOPATOGENEZ

Uyuşturucu bağımlıları tarafından yanlışlıkla kendi kendine tatbik edildikten sonra MPTP toksisitesi nasıl keşfedildi?

Genç uyuşturucu kullanıcıları 1982'de, narkotik meperidin (Demerol)'in bir analogu olan MPPP'nin bir sokak preparasyonunun intravenöz kullanımına bağlı olarak hızla ilerleyen bir Parkinson sendromu geliştirmişlerdir. MPTP,

MPPP'nin yasadışı sentezi sırasında üretilen sorumlu nörotoksik kirleticidir.

MPTP kullanan insanlarda, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda düşük homovalinik asit (HVA) konsantrasyonları, levodopaya olumlu yanıt ve tıbbi tedaviye uzun vadeli motor komplikasyonların gelişmesi, Parkinson hastalarında görülen ile hemen hemen aynıdır. Benzer şekilde, MPTP, insan dışı primatlarda PH'ye benzer biyokimyasal, patolojik ve klinik özelliklerin çoğunu indükler.^[4-6] Parkinson hastalığı ve MPTP ile ilişkili nöropatolojileri arasındaki karşılaştırmaya ilişkin veriler büyük ölçüde maymunlardaki MPTP çalışmalarından kaynaklanmaktadır,^[7] çünkü sadece dört insan MPTP olgusu otopsiye gelmiştir.^[8,9] Bu çalışmalar, PH'de olduğu gibi, düşük doz MPTP ile muamele edilmiş maymunların kaudat dopaminerjik sinir terminallerine karşı putamenal tercihlili dejenerasyon sergilediklerini göstermektedir.^[10] Benzer şekilde, MPTP, substantia nigra pars compacta (SNPC)'da ventral tegmental alan (VTA)'dan nispeten daha fazla hücre kaybı ve SNPC'nin ventral ve lateral bölümlerinde tercih edilen bir nöron kaybı ve SNPC'nin ventral ve lateral bölümlerinde tercih edilen bir nöron kaybı da dahil olmak üzere, PH'de görülene benzer bir düzende dopaminerjik yollara zarar verir.^[11,12] Aynı zamanda, PH'yi hatırlatan,^[13] nöromelanin içeren dopaminerjik nöronlar, MPTP kaynaklı dejenerasyona daha duyarlıdır.^[14] Nöromelanin, pigmente edilmiş nöronlarda selektif olarak demir ile etkileşimi yoluyla reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu katalize ederek PH ve MPTP ile muamele edilmiş maymunlarda nörodejenerasyona katkıda bulunabilir.^[15] Çeşitli organik moleküller, pestisitler, MPTP ve MPP de dahil olmak üzere nöromelanin ile etkileşime girer,^[16] bu yüzden toksik bileşikler için depo görevi görerek pigmentli nöronların toksisitesine katkıda bulunabilir.

Maymun MPTP modeli PH'nin iki karakteristik özelliğini içermez. İlk olarak nöronlar, tipik bir PH özelliği olan locus coeruleus gibi diğer monaminerjik çekirdeklerden sürekli olarak kaybolmaz.^[7,17] İkincisi, Lewy cisimciklerine benzeyen intraneuronal inklüzyonlar tanımlanmış olmasına rağmen,^[17] klasik Lewy cisimcikleri, MPTP ile indüklenmiş hastaların veya maymunların beyininde ikna edici olarak gösterilmemiştir.^[7] Lewy cisimciği benzeri oluşum eksikliği, bu durumlarda dopaminerjik nöronların hızla yaralandığı gerçeğini yansıtabilir.^[18]

Bu nöropatolojik eksikliklere rağmen, maymun MPTP modeli, PH semptomlarının tedavisinde yeni stratejilerin ve ajanların değerlendirilmesinde altın standarttır. Örneğin, MPTP maymunlarının elektrofizyolojik çalışmaları, subtalamik çekirdeğin hiperaktivitesinin, PH motor disfonksiyonunun oluşumunda anahtar bir faktör olduğunu ortaya koymuştur.^[19] Bu seminal keşif, semptomları medikal tedavi ile daha da iyileştirilemeyen PH hastalarının motor fonksiyonlarını etkin bir şekilde iyileştirmek için kronik yüksek frekanslı stimülasyon prosedürlerini (ayrıca derin beyin stimülasyonu olarak da adlandırılır) kullanarak bu yapının hedeflenmesini sağlamıştır.^[20] Ek olarak, glial türevli nörotrofik faktörün (GDNF) verilmesinin hem MPTP ile indüklenmiş nigrostriatal dopaminerjik nörodejenerasyonu önemli ölçüde sınırladığını göstermek için MPTP ile muamele edilmiş maymunlar kullanılmıştır.^[21,22] Pratik düşünceler nedeniyle, MPTP maymunları genellikle dopaminerjik nörodejenerasyonun moleküler mekanizmalarını araştırmak için kullanılmamıştır; MPTP fare modeli tipik olarak bu tür çalışmalar için kullanılır.

MPTP metabolizması ve PH nörodejenerasyon seçiciliği

MPTP'nin neden olduğu parkinsonizmin ilk keşfedilmesinden bu yana, Şekil 2'de gösterildiği gibi, bu toksin tarafından kullanılan moleküler yol hakkında çok şey öğrenilmiştir. Önemli olarak, bu bilgi araştırmacıların PH genlerinin işlevlerini araştırmak için MPTP'yi biyolojik bir prob olarak kullanmalarını sağlar ve dopaminerjik nöronların nörodejenerasyonu sırasında meydana gelen moleküler olayları inceler. Örneğin, PH genleri (veya dopaminerjik nöronal ölümle muhtemel olan diğer genler) için mutant farelere MPTP enjekte edilebilir ve bu fareler belirgin bir şekilde artırılmış veya bastırılmış dopaminerjik nöronal ölüm gösterdiğinde, bilinen moleküler hedeflerinden hangisinin araştırılabileceği MPTP ile değişmiştir.

Sistemik uygulamadan sonra, oldukça lipofilik olan MPTP kan-beyin bariyerine kolayca nüfuz eder ve beyin hücrelerine girer. Amfifilik olduğu için asidik organellere, çoğunlukla lizozomlara, astrositlere yakalanır ve pro-toksin MPTP, sadece glia ve serotonerjik nöronlarda bulunan monoamin oksidaz B (MAO-B) enzimi ile 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinyum (MPDP⁺)'a oksitlenir. Daha sonra, aktif toksik molekül olan MPP⁺'ya

(muhtemelen kendiliğinden oksidasyon yoluyla) dönüştürülür ve bilinmeyen bir mekanizma ile hücre dışı boşluğa salınır (MPTP'nin kendisi toksik görünmemektedir, ancak oksitlenmiş ürünü MPP⁺ toksiktir). MPP⁺ polar bir molekül olduğundan, hücrelere girmek için plazma zarı taşıyıcılarına bağlıdır. MPP⁺, Dopamin taşıyıcıları ve ayrıca norepinefrin ve serotonin taşıyıcıları için yüksek afiniteli bir substrattır.^[23,24]

Dopamin taşıyıcılarının farmakolojik inhibisyonu veya genetik olarak silinmesi, MPTP'nin neden olduğu dopaminerjik hasarı önler,^[23,25] MPTP nörotoksitesinde bu adımın zorunlu karakterini gösterir. Bununla birlikte, Dopamin taşıyıcıları ile alım, MPTP'nin neden olduğu nigrostriatal dopaminerjik lezyonun seçiciliğini tamamen açıklamamaktadır.^[26]

Nöronların içinde (Şekil 3), MPP⁺ en az üç yolu izleyebilir: (i) MPP⁺'yı sinaptosomal veziküllere dönüştüren veziküler monoamin taşıyıcı-2'ye (VMAT2) bağlanabilir,^[27] (ii) mitokondriyal transmembran potansiyeline dayanan bir mekanizma ile mitokondri içinde konsantre edilebilir,^[28] ve (iii) sitozolik enzimler, özellikle negatif yük taşıyanlar ile etkileşime girip sitozolde kalabilir.^[29] Veziküler MPP⁺'nın sekestrasyonu, toksinleri sekestre ederek ve olası etki bölgesi olan mitokondriye erişmesini önleyerek hücreleri MPTP'nin neden olduğu nörodejenerasyondan koruyor gibi görünmektedir. Veziküler sekestrasyonun önemi, daha fazla VMAT2 yoğunluğunu eksprese etmek için transfekte edilen hücrelerin MPP⁺'ya duyarlı olanların MPP⁺'ya dirençli hücrelere^[27] ve heterozigot VMAT2 olmayanlara dönüştüğünü gösteren deneyler ile belirlenmiştir.

Fareler MPTP'nin neden olduğu nörodejenerasyona karşı duyarlılığı artırır.^[30] Dopamin taşıyıcısının VMAT2'ye oranının hem PH'de hem de MPTP modelinde nöronal dejenerasyon olasılığını öngördüğü anlaşılmaktadır. Örneğin, hem MPTP hem de PH'den en fazla etkilenen putamenal dopaminerjik terminaller, kaudatta daha az etkilenenlerden daha yüksek bir Dopamin taşıyıcısı/VMAT2 oranına sahiptir.^[31]

Nigrostriatal nörodejenerasyon mekanizmaları

Mitokondrinin içine girdikten sonra MPP⁺, mitokondriyal elektron taşıma zincirinin

multienzim kompleksi (kompleks I) inhibe ederek oksidatif fosforilasyonu bozar.^[32] Bu blokajın iki sitotoksik sonucu vardır. Birincisi, ATP oluşumunu bozar, iyon nakli gibi enerjiye bağlı işlemlerin engellenmesine, doku ATP içeriğinde, özellikle striatum ve ventral midbrainde hızla azalmaya neden olur.^[33,34] Son zamanlarda yapılan bir araştırma, kompleks I'in inhibisyonunun sadece hücre ölümünü ortaya çıkarmakla ilgili olmadığını göstermektedir. Gerçekten de, kalsiyum iyonu homeostazının bozulması MPP+ toksisitesinde hayati bir rol oynar. Bu, hücre içi kalsiyum iyonlarının (Ca²⁺) yükselmesine neden olur, Ca²⁺ bağımlı enzimlerin, örneğin normal hücre fonksiyonunu bozan ve hücre hasarına neden olan protein kinaz ve kalpain I ve II'nin aktivasyonuna yol açar. Parkinson hastalığında gözlenen kompleks I aktivitesindeki küçük değişiklikler bile, sinaptik mitokondri bakımından zengin olan dopaminerjik sinir terminallerine özellikle zararlı olabilir. İkincisi, MPP+ oksidatif stres oluşumunu desteklemektedir. Bu kavram, reaktif oksijen radikallerinin ve serbest demirin üretilmesi ile gösterilmiştir. MPP+, elektronların kompleks I içinden akışını engelleyerek özellikle süperoksitin ROS üretimini uyarabilir.^[35,36] Maymunlarda MPP+'nın, Fenton reaksiyonu yoluyla hidrojen peroksit ile reaksiyona girebileceği ve dolayısıyla hidroksil radikallerini (•OH) verdiği toksik demiri (II) (Fe²⁺) saldırdığı gösterilmiştir. Hidroksil, diğer ROS'ler ve Fe²⁺, PH'nin patogenezinde güçlü bir şekilde yer almıştır. Daha önemlisi, MPTP, PH'de bir başka temel nigral biyokimyasal değişikliği, yani kemirgenlerde gözlemlendiği gibi glutasyon içeriğinin azalmasını taklit eder. Enerji metabolizmasında değişiklikler ve aşırı nöronal ölümden günler önce, MPTP uygulamasının saatleri içinde ROS pikinin oluşumu meydana gelir.^[37] Bu nedenle, bu ilk olayların çoğu hücreyi doğrudan öldürmesi muhtemel değildir, daha ziyade çoğu dopaminerjik nöronları öldüren hücresele olaylardır.^[38-40] Farelere düşük ila orta MPTP dozlarının uzun süreli uygulanması, SNPC dopaminerjik nöronların morfolojik olarak tanımlanmış apoptozisine yol açar.^[41] Tümör baskılayıcı protein p53, Bax ekspresyonunu düzenlediği bilinen az sayıda molekülünden biridir ve DNA hasarı ile aktive edilir. Ayrıca, p53'ün farmakolojik inhibisyonu, MPTP'nin neden olduğu Bax artışını ve ardından gelen SNPC dopaminerjik nöron ölümünü zayıflatır^[42] ve p53 olmayan fareleri, MPTP kaynaklı nörodejenerasyona karşı dirençlidir.^[43,44]

MPTP'nin PH'nin mekanizmasının anlaşılmasında kullanımı

Nigrostriatal dopamin nöronlarının MPTP toksisitesine seçici duyarlılığı ve sonuçta ortaya çıkan klinik sendromun PH'ye benzerliği, PH'nin gelişimine katkıda bulunan etyolojik faktörlerin belirlenmesine dikkat çekmiştir.

Parkinson hastalığı insanları nörodejenerasyona maruz bırakır. Genel nüfusta 65 yaş üstü kişilere zarar vermiştir. Etkili bir tedavi stratejisi geliştirmek için insan PH'sini taklit eden insan dışı bir primat (NHP) PH modeli gereklidir. Kronik PH semptomlarını koruyan NHP modelleri, PH patogenezinin ve terapötik gelişim ajanlarının altında yatan mekanizmaların translasyonel bir çalışmasını oluşturmak için esastır.^[45] MPTP, NHP'lerde, PH'li insan hastalara, diğer hayvanlardan daha fazla benzerlik gösteren PDP'nin temel semptomlarını üretmek için kullanılır.^[46-49] Son zamanlarda yapılan araştırmalar, pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesine göre, SNPC ve striatumdaki dopa-minerjik nöronal sistemlerin MPTP tedavisi ile zarar gördüğünü bildirmiştir.^[50-52]

MPTP tedavisindeki ayarlamaları hesaplamak için PH semptomlarının bireysel şiddetini yansıtan hedef kriterleri belirlemek gereklidir. İyi çalışmalarda, otomatik video görüntü analiz sistemi, parkinsonian sinomolgus maymununda lokomasyon davranışı için hassas bir objektif ölçüm yöntemi olarak doğrulanmış ve MPTP tarafından uyarılan PH modelleri için davranışsal nicelemeyi ölçmek için kullanılmıştır. Bununla birlikte, MPTP ayarlamalarının bireysel ciddiyeti için objektif kriterler sunulmamıştır.

Parkinson davranış analizi: Maymunların davranışları, Kurlan skalası kullanılarak toplam 240 dakikalık bir süre boyunca yapılan video kaydının analizi ile maymun PH modelleri için derecelendirme ölçeğine göre değerlendirilmiştir.^[53,54]

Bu skala: yüz ifadesi (0-3); dinlenme tremoru (0-3); eylem ya da niyet titremesi (0-3); duruş (0-2); yürüyüş (0-3); bradikinezi (0-4); denge koordinasyonu (0-3); üst ekstremiteler (0-3) ve alt ekstremiteler (0-3) kaba motor becerileri ve savunma gücü (0-2).^[55]

Bununla birlikte, PH'de MPTP tarafından uyarılmayan bazı temel değişiklikler vardır. Sonuç olarak, bu, PH'ye MPTP benzeri toksinlerin dahil edilmesine dair bazı şüpheler doğurmuştur. Nitekim, insanlık dışı primatlarda ve kemirgenlerde, PH'nin patolojik özelliklerinin, yani Lewy cisimlerinin ortaya çıktığına dair hiçbir kanıt bulunamamıştır. Parkinson hastalığının en belirgin klinik özelliklerinden biri olan dinlenme tremoru, MPTP'nin neden olduğu parkinsonizmde nadiren görülür. Nigral nöronların nörodejenerasyonu ve PH klinik semptomlarının tezahürü ileridir. Buna karşılık, MPTP'ye maruz kalma sonrası PH'ye benzer semptomların gelişimi akuttur. Parkinson hastalığında, *suffia innominata*'nın kolinerjik hücreleri, nöronal kayıp ve Lewy cisimcikleri patolojisi için kanıt gösterirken, MPTP bu değişiklikleri ortaya çıkarmaz. Bu çeşitliliklerden bazıları tür farklılıklarına dayanabilir; Bununla birlikte, PH'de ve MPTP'de hücre ölümüne neden olan mekanizmalarda bir sapma olduğu öne sürülür.

Sonuç olarak, MPTP, aktif olarak kullanılan birçok dopaminerjik nörotoksin geliştirmiş olmasına rağmen, PH'yi araştırmak için "en iyi" model olmaya devam etmektedir. Ek olarak, MPTP senaryosunun, hastalığın altta yatan olası patogenezi çözme arayışı üzerinde büyük etkisi olmuştur. Parkinson hastalığındaki dopaminerjik nöronların dejenere olabileceği olası bir mekanizma/mekanizmalar sağlamıştır. Ek olarak, hastalığın nigral hücre ölümü karakteristiğini ortaya çıkarmada rol oynayabilecek bazı endojen veya eksojen nörotoksin arayışını tetiklemiştir. Bu nörotoksinlerin bazıları, 6-hidroksidopamin, demir ve metamfetamin içerir.^[44]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği. Available from: <http://parkinsonderneği.com/parkinson-nedir/>
2. Murat K. Available from: <http://norolojiklinigi.info/parkinson-hastaligi/>
3. Available from: <http://www.saglik.im/parkinson-hastaligi/>
4. Rose S, Nomoto M, Jackson EA, Gibb WR, Jaehnig P, Jenner P, et al. Age-related effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine treatment of common marmosets. *Eur J Pharmacol* 1993;230:177-85.
5. Irwin I, DeLanney LE, Langston JW. MPTP and aging. *Studies in the C57BL/6 mouse. Adv Neurol* 1993;60:197-206.
6. Ovadia A, Zhang Z, Gash DM. Increased susceptibility to MPTP toxicity in middle-aged rhesus monkeys. *Neurobiol Aging* 1995;16:931-7.
7. Forno LS, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW. Similarities and differences between MPTP-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Neuropathologic considerations. Adv Neurol* 1993;60:600-8.
8. Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED, Reichert CM, et al. Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res* 1979;1:249-54.
9. Langston JW, Forno LS, Tetrad J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol* 1999;46:598-605.
10. Moratalla R, Quinn B, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW, Graybiel AM. Differential vulnerability of primate caudate-putamen and striosome-matrix dopamine systems to the neurotoxic effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:3859-63.
11. Sirinathsinghji DJ, Kupsch A, Mayer E, Zivin M, Pufal D, Oertel WH. Cellular localization of tyrosine hydroxylase mRNA and cholecystokinin mRNA-containing cells in the ventral mesencephalon of the common marmoset: effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Brain Res Mol Brain Res* 1992;12:267-74.
12. Varastet M, Riche D, Maziere M, Hantraye P. Chronic MPTP treatment reproduces in baboons the differential vulnerability of mesencephalic dopaminergic neurons observed in Parkinson's disease. *Neuroscience* 1994;63:47-56.
13. Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988;334:345-8.
14. Herrero MT, Hirsch EC, Kastner A, Ruberg M, Luquin MR, Laguna J, et al. Does neuromelanin contribute to the vulnerability of catecholaminergic neurons in monkeys intoxicated with MPTP? *Neuroscience* 1993;56:499-511.
15. Zecca L, Tampellini D, Gerlach M, Riederer P, Fariello RG, Sulzer D. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behaviour. *Mol Pathol* 2001;54:414-8.

16. D'Amato RJ, Lipman ZP, Snyder SH. Selectivity of the parkinsonian neurotoxin MPTP: toxic metabolite MPP+ binds to neuromelanin. *Science* 1986;231:987-9.
17. Forno LS, Langston JW, DeLanney LE, Irwin I, Ricaurte GA. Locus ceruleus lesions and eosinophilic inclusions in MPTP-treated monkeys. *Ann Neurol* 1986;20:449-55.
18. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000;3:1301-6.
19. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-8.
20. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-11.
21. Gash DM, Zhang Z, Ovadia A, Cass WA, Yi A, Simmerman L, et al. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature* 1996;380:252-5.
22. Kordower JH, Emborg ME, Bloch J, Ma SY, Chu Y, Leventhal L, et al. Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease. *Science* 2000;290:767-73.
23. Javitch JA, D'Amato RJ, Strittmatter SM, Snyder SH. Parkinsonism-inducing neurotoxin, N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: uptake of the metabolite N-methyl-4-phenylpyridine by dopamine neurons explains selective toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:2173-7.
24. Mayer RA, Kindt MV, Heikkila RE. Prevention of the nigrostriatal toxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine by inhibitors of 3,4-dihydroxyphenylethylamine transport. *J Neurochem* 1986;47:1073-9.
25. Bezard E, Gross CE, Fournier MC, Dovero S, Bloch B, Jaber M. Absence of MPTP-induced neuronal death in mice lacking the dopamine transporter. *Exp Neurol* 1999;155:268-73.
26. Haber SN, Ryoo H, Cox C, Lu W. Subsets of midbrain dopaminergic neurons in monkeys are distinguished by different levels of mRNA for the dopamine transporter: comparison with the mRNA for the D2 receptor, tyrosine hydroxylase and calbindin immunoreactivity. *J Comp Neurol* 1995;362:400-10.
27. Liu Y, Roghani A, Edwards RH. Gene transfer of a reserpine-sensitive mechanism of resistance to N-methyl-4-phenylpyridinium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:9074-8.
28. Ramsay RR, Singer TP. Energy-dependent uptake of N-methyl-4-phenylpyridinium, the neurotoxic metabolite of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, by mitochondria. *J Biol Chem* 1986;261:7585-7.
29. Klaidman LK, Adams JD Jr, Leung AC, Kim SS, Cadenas E. Redox cycling of MPP+: evidence for a new mechanism involving hydride transfer with xanthine oxidase, aldehyde dehydrogenase, and lipoamide dehydrogenase. *Free Radic Biol Med* 1993;15:169-79.
30. Takahashi N, Miner LL, Sora I, Ujike H, Revay RS, Kostic V, et al. VMAT2 knockout mice: heterozygotes display reduced amphetamine-conditioned reward, enhanced amphetamine locomotion, and enhanced MPTP toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:9938-43.
31. Miller GW, Gainetdinov RR, Levey AI, Caron MG. Dopamine transporters and neuronal injury. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:424-9.
32. Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci* 1985;36:2503-8.
33. Chan P, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW, Di Monte D. Rapid ATP loss caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mouse brain. *J Neurochem* 1991;57:348-51.
34. Fabre E, Monserrat J, Herrero A, Barja G, Leret ML. Effect of MPTP on brain mitochondrial H2O2 and ATP production and on dopamine and DOPAC in the striatum. *J Physiol Biochem* 1999;55:325-31.
35. Takubo H, Kondo T, Mori H, Miyake T, Suda K, Yokochi M, et al. A 62-year-old man with familial parkinsonism with the onset at 24 years of the age. *No To Shinkei* 1996;48:587-97. [Abstract]
36. Hasegawa E, Kang D, Sakamoto K, Mitsumoto A, Nagano T, Minakami S, et al. A dual effect of 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+)-analogs on the respiratory chain of bovine heart mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 1997;337:69-74.
37. 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.
38. Mandir AS, Przedborski S, Jackson-Lewis V, Wang ZQ, Simbulan-Rosenthal CM, Smulson ME, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase activation mediates 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:5774-9.
39. Saporito MS, Thomas BA, Scott RW. MPTP activates c-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK) and its upstream regulatory kinase MKK4 in nigrostriatal neurons in vivo. *J Neurochem* 2000;75:1200-8.
40. Vila M, Jackson-Lewis V, Vukosavic S, Djaldetti R, Liberatore G, Offen D, et al. Bax ablation prevents dopaminergic neurodegeneration in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:2837-42.
41. 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.
42. Duan W, Zhu X, Ladenheim B, Yu QS, Guo Z, Oyler J, et al. p53 inhibitors preserve dopamine neurons and motor function in experimental parkinsonism. *Ann Neurol* 2002;52:597-606.
 43. Trimmer PA, Smith TS, Jung AB, Bennett JP Jr. Dopamine neurons from transgenic mice with a knockout of the p53 gene resist MPTP neurotoxicity. *Neurodegeneration* 1996;5:233-9.
 44. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
 45. Emborg ME. Nonhuman primate models of Parkinson's disease. *ILAR J* 2007;48:339-55.
 46. Blandini F, Armentero MT. Animal models of Parkinson's disease. *FEBS J* 2012;279:1156-66.
 47. Morin N, Jourdain VA, Di Paolo T. Modeling dyskinesia in animal models of Parkinson disease. *Exp Neurol* 2014;256:105-16.
 48. Porras G, Li Q, Bezard E. Modeling Parkinson's disease in primates: The MPTP model. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a009308.
 49. Przedborski S, Jackson-Lewis V, Naini AB, Jakowec M, Petzinger G, Miller R, et al. The parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): a technical review of its utility and safety. *J Neurochem* 2001;76:1265-74.
 50. Ashkan K, Wallace BA, Mitrofanis J, Pollo C, Brard PY, Fagret D, et al. SPECT imaging, immunohistochemical and behavioural correlations in the primate models of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:266-75.
 51. Liu Y, Yue F, Tang R, Tao G, Pan X, Zhu L, et al. Progressive loss of striatal dopamine terminals in MPTP-induced acute parkinsonism in cynomolgus monkeys using vesicular monoamine transporter type 2 PET imaging (^{18}F]AV-133). *Neurosci Bull* 2014;30:409-16.
 52. Nagai Y, Obayashi S, Ando K, Inaji M, Maeda J, Okauchi T, et al. Progressive changes of pre- and post-synaptic dopaminergic biomarkers in conscious MPTP-treated cynomolgus monkeys measured by positron emission tomography. *Synapse* 2007;61:809-19.
 53. Imbert C, Bezard E, Guitraud S, Boraud T, Gross CE. Comparison of eight clinical rating scales used for the assessment of MPTP-induced parkinsonism in the Macaque monkey. *J Neurosci Methods* 2000;96:71-6.
 54. Kurlan R, Kim MH, Gash DM. Oral levodopa dose-response study in MPTP-induced hemiparkinsonian monkeys: assessment with a new rating scale for monkey parkinsonism. *Mov Disord* 1991;6:111-8.
 55. Seo J, Lee Y, Kim BS, Park J, Yang S, Yoon HJ, et al. A non-human primate model for stable chronic Parkinson's disease induced by MPTP administration based on individual behavioral quantification. *J Neurosci Methods* 2019;311:277-87.