



## REVISIÓN

## ¿Presenta la enfermedad de Parkinson una haloenzimopatía?

E. Fernández-Espejo

Laboratorio de Neurofisiología y Neurología Molecular, Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Recibido el 17 de octubre de 2018; aceptado el 20 de diciembre de 2018  
Accesible en línea el 2 abril 2019

**PALABRAS CLAVE**

Parkinson;  
Estrés halogenativo;  
Haloperoxidasa;  
Deshalogenasa;  
Oxiácido

**KEYWORDS**

Parkinson's disease;  
Halogenative stress;  
Haloperoxidase;  
Dehalogenase;  
Oxyacid

**Resumen** Los estudios en el laboratorio han permitido identificar cambios del metabolismo de halógenos en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con enfermedad de Parkinson, que indican la presencia de «autohalogenación acelerada» del LCR de los pacientes o aumento de haloperoxidasas, en concreto, tiroperoxidasa en sangre y lactoperoxidasa en LCR. Además, se ha detectado un exceso en suero y LCR de algunos derivados halogenados, como proteínas con halogenación avanzada tipo *advanced oxidation protein products* (AOPP). Estos hechos, «autohalogenación acelerada» e incremento de haloperoxidasas y proteínas AOPP, indican la presencia de estrés halogenativo en la enfermedad de Parkinson. Además, un derivado halogenado, la 3-yodo-L-tirosina, muestra toxicidad parkinsoniana en modelos experimentales, pues se ha observado que induce agregados de  $\alpha$ -sinucleína y daño de las neuronas de dopamina en cerebro e intestino en ratones. La hipótesis que se maneja es que en la enfermedad de Parkinson existe un exceso halogenativo, relacionado con una alteración haloenzimática de síntesis o degradación de oxiácidos de halógenos y sus derivados halogenados. Este estrés halogenativo se relacionaría con el daño del sistema nervioso.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Is there a halo-enzymopathy in Parkinson's disease?

**Abstract** Laboratory studies identified changes in the metabolism of halogens in the serum and cerebrospinal fluid (CSF) of patients with Parkinson's disease, which indicates the presence of «accelerated self-halogenation» of CSF and/or an increase in haloperoxidases, specifically serum thyroperoxidase and CSF lactoperoxidase. Furthermore, an excess of some halogenated derivatives, such as advanced oxygenation protein products (AOPP), has been detected in the CSF and serum. «Accelerated self-halogenation» and increased levels of haloperoxidases and AOPP proteins indicate that halogenative stress is present in Parkinson's disease. In addition, 3-iodo-L-tyrosine, a halogenated derivative, shows «parkinsonian» toxicity in experimental

Correo electrónico: [efespejo@us.es](mailto:efespejo@us.es)

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.12.008>

0213-4853/© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

models, since it has been observed to induce  $\alpha$ -synuclein aggregation and damage to dopaminergic neurons in the mouse brain and intestine. The hypothesis is that patients with Parkinson's disease display halogenative stress related to a haloenzymatic alteration of the synthesis or degradation of oxyacid of halogens and their halogenated derivatives. This halogenative stress would be related to nervous system damage.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Estrés oxidativo y enfermedad de Parkinson

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y los sistemas antioxidantes, y se considera actualmente como un mecanismo patogénico importante en la enfermedad de Parkinson (EP)<sup>1,2</sup>. Entre los diversos tipos de estrés oxidativo<sup>3</sup> destacan el estrés peroxidativo, el de especies reactivas con nitrógeno (como el óxido nítrico o  $\bullet$ NO) y el estrés de especies halogenadas (como el ácido hipocloroso o HOCl).

El estrés peroxidativo se debe a exceso de ión superóxido ( $\bullet$ O<sub>2</sub><sup>-</sup>) o agua oxigenada (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y se detecta en tejido cerebral, sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con EP. Se sabe que la sustancia negra está sometida a intenso estrés peroxidativo, pues muestra un notable incremento de marcadores oxidativos como lípidos peroxidados<sup>4</sup>, 8-hidroxiguanosina (marcador de estrés oxidativo del ADN)<sup>5</sup>, proteínas carboniladas<sup>6</sup> y productos de lipooxidación avanzada<sup>7</sup>. Estudios con LCR muestran un importante descenso de la actividad de diversas enzimas antioxidantes relacionadas con peroxidación en los pacientes con EP<sup>8</sup>.

Respecto al estrés oxidativo por especies reactivas con nitrógeno, el exceso de actividad de  $\bullet$ NO induce 2 tipos: el estrés nitrativo y el estrés S-nitrosilativo. En la nitración, la oxidación proteica ocurre en residuos de tirosina, mientras que en la S-nitrosilación sucede en residuos de cisteína. El estrés nitrativo se detecta en la EP y afecta a proteínas muy importantes en la enfermedad como la superóxido-dismutasa tipo 1 (MnSOD), la tirosina-hidroxilasa (TH) y la  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ SYN). La MnSOD nitrada se detecta en los cuerpos de Lewy y en el LCR de los pacientes<sup>9</sup>. Esta proteína nitrada pierde su función y origina, en ratones, vacuolización mitocondrial y peroxidación lipídica, fenómenos que se observan en la EP<sup>10</sup>. La TH se nitra de modo selectivo en la EP, lo cual inhibe su función enzimática, lo que podría participar en la patogenia de la enfermedad<sup>11,12</sup>. La  $\alpha$ SYN nitrada (3NT- $\alpha$ SYN) es un componente de los cuerpos de Lewy y es una forma anómala de  $\alpha$ SYN que se relaciona también con la patogénesis de la EP<sup>13,14</sup>. Estudios recientes con suero de pacientes con EP indican la presencia de estrés nitrativo, que se pone en evidencia por aumento significativo de proteínas 3-nitrotirosinadas y de 3NT- $\alpha$ SYN<sup>15</sup>. Finalmente, en la S-nitrosilación, el óxido nítrico se une a sulfidrilos de cisteínas y da lugar a derivados nitroso-sulfidrilos. Esto modifica la funcionalidad de diversas proteínas importantes en la EP,

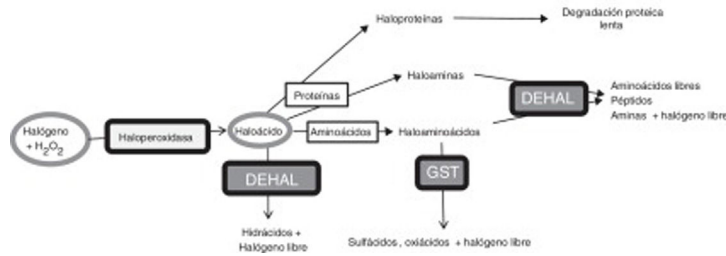
como la proteína disulfuro isomerasa o la parkina<sup>16,17</sup>. Ambas proteínas nitrosiladas pierden su capacidad antioxidante y de proubiquitinación y se facilita la agregación y depósitos proteicos<sup>18,19</sup>.

## Estrés halogenativo y enfermedad de Parkinson

Respecto al estrés halogenativo, se debe a un exceso de especies reactivas halogenadas, principalmente oxiaácidos de halógenos, como ácido hipocloroso o ácido hipoyodoso. Las haloperoxidasas son las enzimas que catalizan la conversión de agua oxigenada en oxiaácidos, tras la incorporación de halógenos (fig. 1)<sup>20-23</sup>. Las especies halogenadas son de creciente importancia para entender la etiología de la EP y otras enfermedades neurodegenerativas<sup>1,3,24-26</sup>. Entre las haloperoxidasas, destacan las de células blancas y microglía, como la mieloperoxidasa y la eosinófilo-peroxidasa; o las de células captadoras de yodo/bromo como tiroides, glándulas salivares y mama, como la tiroperoxidasa (TPO), peroxidasa salival y la lactoperoxidasa (LPO). Los oxiaácidos, a su vez, halogenan aminoácidos y proteínas, de modo que estos derivados se incrementan si hay exceso de oxiaácidos o de actividad haloperoxidasa.

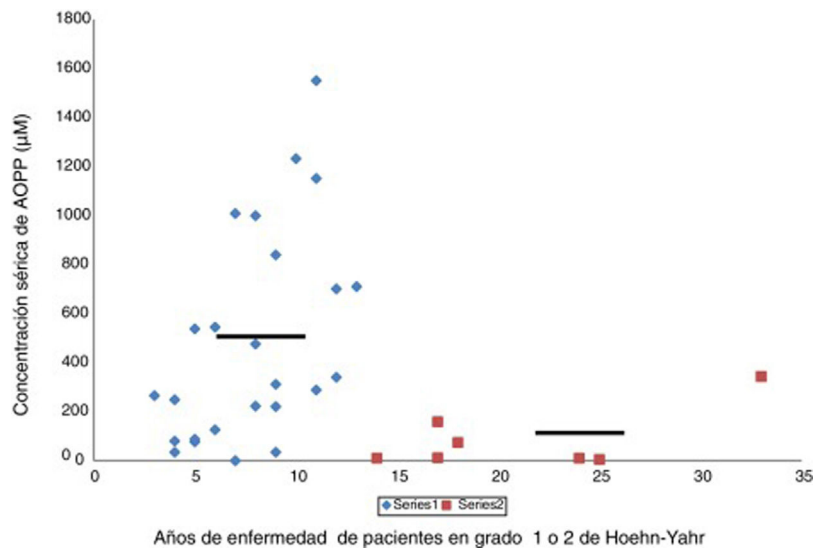
Entre los aminoácidos halogenados, aquellos que se derivan de tirosina como clorotirosinas o yodotirosinas son de sumo interés para la EP, pues han demostrado toxicidad sobre neuronas de dopamina y son inhibidores de la tirosina-hidroxilasa<sup>1,25,27-29</sup>. Otros aminoácidos clorados, como clorcisteína o clorolisina, también dañan las neuronas de dopamina al alterar las proteínas de membrana<sup>30</sup>. Dentro de la familia de proteínas halogenadas destacan las proteínas modificadas por hipoclorito, las haloaminas y los productos proteicos con halogenación avanzada o AOPP (en inglés *advanced oxidation protein products*)<sup>31</sup>. Las proteínas modificadas por hipoclorito presentan intensa cloración en residuos de cisteínas. Las haloaminas son oligopéptidos halogenados. Las AOPP son proteínas anormales que presentan fuerte halogenación, sobre todo clorada, de residuos ditirosínicos y de lisina de la molécula. En nuestro laboratorio se ha detectado en suero un incremento de TPO en ~35% de los pacientes<sup>15</sup>, y en LCR un incremento de LPO en ~43% de los pacientes (no publicado). También hay que citar que los pacientes suelen presen-

Vías metabólicas relacionadas con halogenación de proteínas y aminoácidos



**Figura 1** Vías metabólicas relacionadas con estrés halogenativo, que afectan a proteínas y aminoácidos. Las haloperoxidasas producen oxiácidos de halógenos a partir de halógenos y agua oxigenada. Los oxiácidos son degradados por deshalogenasas a hidrácidos o pueden, a su vez, halogenar proteínas y aminoácidos. Las proteínas se convierten en haloproteínas o haloaminas, y los aminoácidos en haloaminoácidos. Las haloproteínas se degradan lentamente. Las haloaminas y los haloaminoácidos son degradados por deshalogenasas, generando aminoácidos, péptidos y aminas, y por la glutatión-S-transferasa, generando sulfácidos y oxiácidos. En fin, un exceso de actividad haloperoxidasa o un defecto de degradación enzimática pueden causar estrés halogenativo, con exceso de oxiácidos y derivados halogenados.

DEHAL: deshalogenasas; GST, glutatión-S-transferasa; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: agua oxigenada.



**Figura 2** Relación entre los niveles séricos de proteínas con halogenación avanzada tipo AOPP y la duración correspondiente de la enfermedad de Parkinson en años. Los pacientes (n = 34) se encuentran en la etapa de enfermedad de Parkinson grado 1 o 2 de Hoehn-Yahr. Se observa que aquellos pacientes con una duración de la enfermedad de más de 13 años presentan bajos niveles séricos de AOPP (rombos, pacientes < 13 años, AOPP 487 ± 60 µM; cuadrados, pacientes con más de 13 años de evolución, AOPP 87 ± 9 µM; p < 0,01, test de Student). Las líneas continuas representan la media de cada grupo. La escala de Hoehn-Yahr es un sistema comúnmente utilizado para describir cómo progresan los síntomas de la enfermedad de Parkinson (desde 1, afectación unilateral solamente, hasta 5, confinamiento en la cama o silla de ruedas a menos que lo ayuden).

Fuente: Modificado García-Moreno et al.<sup>25</sup>

tar exceso de AOPP en suero y LCR<sup>15</sup>. Todo ello indica que hay estrés halogenativo en los pacientes con EP. Los oxiácidos de halógenos y sus derivados amínicos (haloaminoácidos y haloaminas) son degradados principalmente por deshalogenasas (DEHAL), aunque también interviene la glutatión-S-transferasa (GST). Entre las deshalogenasas destacan las yodotirosina-deshalogenasas tipo 1 o DEHAL1. Las yodotirosina-deshalogenasas 1 presentan 2 isoformas principales (DEHAL 1 y 1B) y son oxidorreductasas que en humanos se encuentran codificadas por el gen *IYD*<sup>32</sup>. Los derivados halogenados proteicos, que suelen aparecer en situaciones de estrés halogenativo mantenido como inflamación cró-

nica o desórdenes metabólicos, son degradados lentamente y permanecen en los fluidos<sup>31</sup>. La figura 1 muestra las vías de metabolismo y estrés halogenativo comentadas.

### En la enfermedad de Parkinson hay una actividad halogenativa anómala

Los estudios en el laboratorio han permitido identificar cambios halogenativos en suero y LCR de los pacientes. Primeramente se detectó en suero un exceso de proteínas con

**Tabla 1** Niveles de tiroperoxidasa, lactoperoxidasa y mieloperoxidasa, detectados en suero y LCR de enfermos con Parkinson, y sujetos control

	Parkinson	Controles
<b>TPO (pg/ml)</b>		
Suero	1.736 ± 425*	364±212
LCR	Nd	Nd
<b>LPO (ng/ml)</b>		
Suero	765,8 ± 67	788,2 ± 65
LCR	13,2 ± 1,4*	8,5 ± 0,8
<b>MPO (pg/ml)</b>		
Suero	39.638 ± 6.950	29.202 ± 9.845
LCR	110 ± 28	91 ± 11

Media ± error estándar de la media.

\* p < 0,05 respecto a controles (test de Student).

LCR: líquido cefalorraquídeo; LPO: lactoperoxidasa; MPO: mieloperoxidasa; Nd: no detectable; TPO: tiroperoxidasa.

Fuente: Modificado de Fernández et al.<sup>15</sup> y García-Moreno et al.<sup>25</sup>.

halogenación avanzada tipo AOPP. Además, los niveles de AOPP séricos se relacionan con el tiempo que la enfermedad permanece en grado 2 de Hoehn-Yahr sin pasar a estadios más avanzados, como muestra la figura 2. Los enfermos con más de 13 años con EP y que se encuentren en grado 2, o sea, en un relativo buen estado motor, presentan de modo significativo bajos niveles séricos de AOPP. Estos pacientes podrían poseer mecanismos antihalogenativos más eficaces o un estrés halogenativo global menos severo. En este sentido, hay que añadir que no se detectaron cambios de interés en la mieloperoxidasa sérica o del LCR, la haloperoxidasa más relacionada con la producción de AOPP<sup>25</sup>.

Además, se observó la presencia de AOPP en LCR de los enfermos, cuando era indetectable en LCR de sujetos control. Se detectó AOPP en LCR de ~53% de los pacientes, con un contenido medio de AOPP de 11,4 ± 2 μM. No se observó correlación con el grado de la enfermedad ni con los años de evolución, pero la presencia de proteínas AOPP en LCR indica, sin duda, estrés halogenativo en el sistema nervioso central.

Como se ha comentado, un exceso de haloperoxidasas puede inducir estrés halogenativo, de modo que estas enzimas han sido objeto de nuestro estudio. Primero se estudió la presencia en los pacientes de la TPO, peroxidasa que no solo es detectable en tiroides sino también en sangre y otros fluidos. Los resultados indican que el nivel medio de TPO está aumentado en el suero de los enfermos (1.736 ± 425 pg/ml en los pacientes versus 364 ± 212 pg/ml en controles; p < 0,05), lo que se debe a un aumento de la TPO sérica en el ~35% de los pacientes estudiados (se considera un punto de corte o *cut-off* de 1.000 pg/ml, valor que no se alcanza en controles). Luego, se analizaron los niveles de LPO, haloperoxidasa que se detecta normalmente en sangre, leche y tejido cerebral. El LCR presentaba nivel elevado de LPO en el ~43% de los pacientes estudiados (13,2 ± 1,4 ng/ml en los pacientes versus 8,5 ± 0,8 ng/ml en controles; p < 0,05; datos no publicados). Finalmente, se analizó el nivel de mieloperoxidasa en suero y LCR, pero no se detectaron diferencias respecto a controles. La tabla 1 muestra los niveles

detectados de las haloperoxidasas mencionadas en suero y LCR.

La posible presencia de estrés halogenativo en los enfermos se estudió en LCR por medio de curvas espectrofotométricas de halogenación espontánea atmosférica. Los fluidos se exponen a la atmósfera y se mide la presencia de derivados halogenados tipo AOPP a 325 nm<sup>31,33</sup>. Como se observa en la figura 3, la halogenación del fluido sucede más rápidamente en el LCR de los enfermos que en los controles, pues la curva se desplaza a la izquierda. Esto indica que hay una «autohalogenación acelerada» en LCR de pacientes con EP<sup>26</sup>. Este hecho se observó en ~50% de los enfermos analizados. No se ha detectado que el nivel de AOPP o de LPO se correlacione con «halogenación acelerada» del LCR en los enfermos.

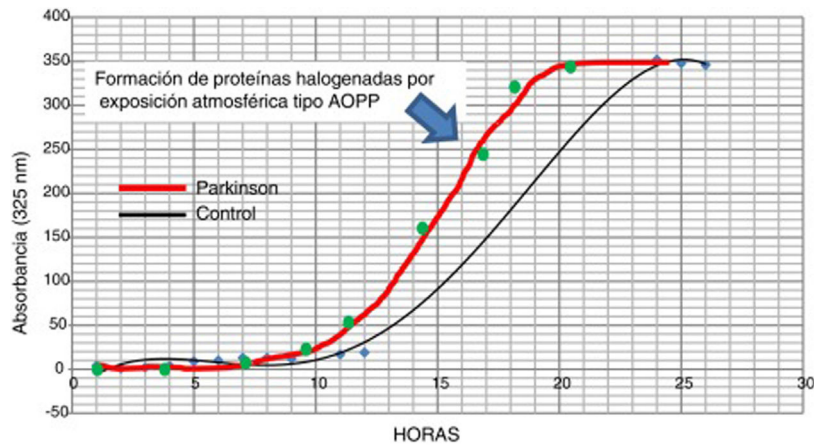
### La 3-yodo-L-tirosina es un neurotóxico «parkinsoniano»

El hecho de que se haya detectado aumento en suero de TPO y proteínas halogenadas tipo AOPP, y exceso halogenativo e incremento de LPO y AOPP en LCR en un porcentaje de enfermos podría indicar que hay un incremento de productos halogenados amínicos en sangre y LCR, derivados de oxiácidos de halógenos. Como se ha comentado, entre los aminoácidos halogenados, aquellos que incluyen a la tirosina como clorotirosinas o yodotirosinas son de sumo interés para la EP, pues han demostrado toxicidad sobre neuronas de dopamina o son inhibitoras de la tirosina-hidroxilasa<sup>25,27,28</sup>. En nuestro laboratorio se ha estudiado en modelos celulares y animales la posible acción parkinsoniana de la 3-yodo-L-tirosina. Pues bien, se ha detectado que dicha tirosina induce efectos parkinsonianos en modelos celulares y animales, con la aparición de inclusiones de αSYN y muerte de neuronas positivas a TH. El hecho de que nuestros resultados indiquen que la 3-yodo-L-tirosina tiene poder proagregante de αSYN realza su posible papel parkinsoniano, pues este hecho se considera un factor crucial en el desarrollo de la EP<sup>34,35</sup>. Estos resultados se han publicado recientemente<sup>29</sup>.

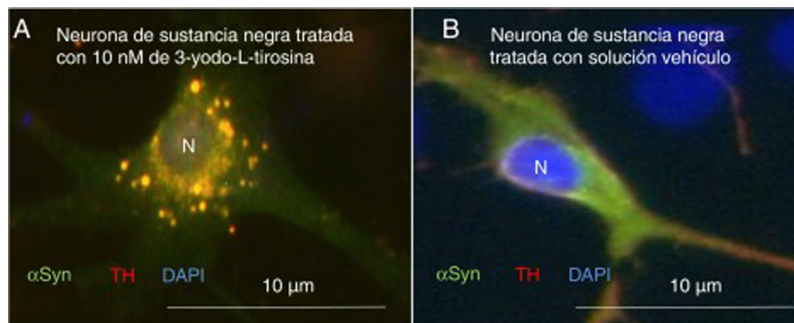
Como primer ejemplo de los resultados obtenidos, la exposición a 3-yodo-L-tirosina de neuronas de dopamina de la sustancia negra de ratón induce agregados intraneuronales que expresan αSYN y TH, como se observa en la figura 4.

También en un modelo de inyección intracerebral unilateral en ratones, la inyección intraestriatal de 3-yodo-L-tirosina induce daño del circuito nigroestriado. La densidad TH del estriado se reduce un ~30% tras las inyecciones y el número de neuronas TH+ de la sustancia negra cae ~35%. Esto se acompaña de alteraciones comportamentales «parkinsonianas» en ratones, como giro inducido o acinesia/bradicinesia.

Finalmente, se ha estudiado, en ratones, el efecto de la inyección intraperitoneal repetida de 3-yodo-L-tirosina sobre la pared yeyunal. Hay que decir que los agregados de αSYN y la degeneración de neuronas positivas a TH se detectan en humanos en otras localizaciones periféricas al sistema nervioso central: destaca el sistema nervioso entérico del tracto digestivo, desde el esófago hasta el recto<sup>34,36,37</sup>. Como se observa en la figura 5, la inyección repetida de 10 μM de 3-yodo-L-tirosina induce la presencia de αSYN agregada en

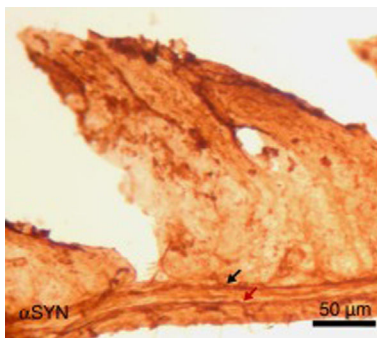


**Figura 3** Curvas de halogenación espontánea de líquido cefalorraquídeo por exposición atmosférica durante 27 horas, en 2 sujetos con niveles similares basales y de formación de AOPP. La curva gruesa es representativa de un paciente con enfermedad de Parkinson, y la fina de un sujeto control. Se observa el desplazamiento a la izquierda en el paciente, lo que indica una «autohalogenación acelerada» del LCR.



**Figura 4** Neuronas dopaminérgicas de sustancia negra en cultivo tratadas con 10  $\mu\text{M}$  de 3-yodo-L-tirosina (A) o solución vehículo (B), tras inmunocitoquímica para tirosina-hidroxilasa y  $\alpha$ -sinucleína. A) Se observan numerosas inclusiones redondeadas que expresan tanto  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha\text{SYN}$ ) como tirosina-hidroxilasa (TH), de ahí el color claro. Numerosos agregados se observan alrededor del núcleo. B) Se observa una neurona tratada con solución vehículo en la que hay señal clara difusa en el soma principalmente, y más oscura de TH en las neuritas. Es decir, la señal de  $\alpha\text{SYN}$  se detecta difusa en el soma junto a TH, dando un color claro, y la señal de TH es más intensa en las neuritas. No se detectan inclusiones como en la figura A. El núcleo se tiñó con DAPI. N: núcleo.

Fuente: Tomada de Fernández-Espejo<sup>26</sup>. Copyright © 2018, Fisiología, revista de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas.



**Figura 5** Imagen de la pared yeyunal tras inmunohistoquímica de  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha\text{SYN}$ ), en ratones tratados intraperitonealmente con 4 inyecciones semanales de 10  $\mu\text{M}$  de 3-yodo-L-tirosina. Se observan los plexos de Meissner y Auerbach (flechas) positivos a  $\alpha\text{SYN}$ , engrosados y con aglomerados de la proteína. Este hecho no se observa en ratones control, en los que los plexos son finos y expresan poco  $\alpha\text{SYN}$ .

los plexos de Auerbach y Meissner, con engrosamiento de las fibras nerviosas, lo que no se observa en sujetos control tratados con vehículo. También hay degeneración de neuronas TH+ y sus fibras. Estos resultados encajan también con estudios con modelos experimentales de EP como el de MPTP. Así, se sabe que el MPTP induce un decremento intestinal de 40-80% de neuronas TH+ en ratones, con la presencia de agregados de  $\alpha\text{SYN}$  en los plexos intramurales del sistema nervioso entérico de ratones<sup>38-40</sup>.

## Conclusiones

Los estudios en el laboratorio han permitido identificar cambios del metabolismo de halógenos en suero y LCR de pacientes con EF que indican la presencia de «autohalogenación acelerada» del LCR de los pacientes o aumento de haloperoxidasas, enzimas de síntesis de oxiácidos de halógenos, en concreto, TPO sérica o LPO del LCR.

Además, se ha detectado un exceso en suero de algunas moléculas derivadas de exceso de halogenación, como proteínas con halogenación avanzada tipo AOPP. Estos hechos, autohalogenación acelerada e incremento de haloperoxidasas y proteínas AOPP, indican la presencia de estrés halogenativo en la EP. Además, la 3-yodo-L-tirosina, un derivado halogenado, muestra toxicidad parkinsoniana en modelos experimentales, pues se ha observado que induce agregados de  $\alpha$ -SYN y daño de las neuronas de dopamina en cerebro e intestino en ratones.

La hipótesis que se maneja es que en la EP existe un exceso halogenativo, relacionado con una alteración enzimática de síntesis o degradación de oxiácidos de halógenos y sus derivados halogenados. Es decir, como proceso patológico en la enfermedad, tendría lugar una haloenzimopatía, que originaría estrés halogenativo que podría relacionarse con el daño del sistema nervioso.

## Financiación

El trabajo de investigación ha sido subvencionado por la Consejería de Economía, Conocimiento, Empresas y Universidad, Junta de Andalucía (ref. BIO127) y la Sociedad Andaluza de Neurología (ref. SUBAIA2015/006).

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

El autor agradece ante todo la colaboración de los enfermos y controles que han participado en los estudios. Todos los participantes han dado su consentimiento informado y los estudios han sido aprobados por los comités éticos correspondientes. El autor agradece la ayuda y el apoyo de Cristian Bis-Humbert y Silvia Castellano (Universidad de Sevilla), José Manuel García Moreno (Hospital Macarena de Sevilla), Ángel Martín de Pablos (Hospital Macarena de Sevilla y Universidad de Sevilla), José Chacón Peña (Hospital Quirón Infanta Luisa de Sevilla) y Fátima Damas Hermoso (Hospital de Valme de Sevilla), Isaac Túnez Fiñana (Universidad de Córdoba) y Adrián Fernández (Hospital Santa Isabel de Sevilla).

## Bibliografía

- Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;53(Suppl 3):S26–36.
- Schapira AH, Olanow CW, Greenamyre JT, Bezdard E. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: Future therapeutic perspectives. *Lancet*. 2014;384:545–55.
- Navarro-Yepes J, Burns M, Anandhan A, Khalimonchuk O, del Razo LM, Quintanilla-Vega B, et al. Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: Cell death versus survival. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21:66–85.
- Dexter D, Carter C, Agid F, Agid Y, Lees AJ, Jenner P, et al. Lipid peroxidation as cause of nigral cell death in Parkinson's disease. *Lancet*. 1986;2:639–40.
- Alam ZI, Jenner A, Daniel SE, Lees AJ, Cairns N, Marsden CD, et al. Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: An apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *J Neurochem*. 1997;69:1196–203.
- Floor E, Wetzel MG. Increased protein oxidation in human substantia nigra pars compacta in comparison with basal ganglia and prefrontal cortex measured with an improved dinitrophenylhydrazine assay. *J Neurochem*. 1998;70:2675–82.
- Castellani R, Smith MA, Richey PL, Perry Q. Glycooxidation and oxidative stress in Parkinson disease and diffuse Lewy body disease. *Brain Res*. 1996;737(1-2):195–200.
- Martín de Pablos A, García-Moreno JM, Fernández E. Does the cerebrospinal fluid reflect altered redox state but not neurotrophic support loss in Parkinson's disease? *Antioxid Redox Signal*. 2015;23:893–8.
- Aoyama K, Matsubara K, Fujikawa Y, Nagahiro Y, Shimizu K, Umegae N, et al. Nitration of manganese superoxide dismutase in cerebrospinal fluids is a marker for peroxynitrite-mediated oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*. 2000;47:524–7.
- Lebovitz RM, Zhang H, Vogel H, Cartwright J Jr, Dionne L, Lu N, et al. Neurodegeneration myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:9782–7.
- Blanchard-Fillion B, Souza JM, Friel T, Jiang GC, Vrana K, Sharov V, et al. Nitration and inactivation of tyrosine hydroxylase by peroxynitrite. *J Biol Chem*. 2001;276:46017–23.
- Scholz J, Toska K, Luborzewski A, Maass A, Schünemann V, Haavik J, Moser A. Endogenous tetrahydroisoquinolines associated with Parkinson's disease mimic the feedback inhibition of tyrosine hydroxylase by catecholamines. *FEBS J*. 2008;275:2109–21.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276:2045–7.
- Papadimitriou A, Veletza V, Hadjigeorgiou GM, Patrikiou A, Hirano M, Anastasopoulos I. Mutated  $\alpha$ -synuclein gene in two Greek kindreds with familial PD: Incomplete penetrance? *Neurology*. 1999;52:651–4.
- Fernández E, García-Moreno JM, Martín de Pablos A, Chacón J. May the thyroid gland and thyroperoxidase participate in nitrosylation of serum proteins and sporadic Parkinson's disease? *Antioxid Redox Signal*. 2014;21:2143–8.
- Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, Chen HS, Sucher NJ, et al. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*. 1993;364:626–32.
- Stamler JS. Redox signaling: Nitrosylation and related target interactions of nitric oxide. *Cell*. 1994;78:931–6.
- Chung KK, Thomas B, Li X, Pletnikova O, Troncoso JC, Marsh L, et al. S-nitrosylation of parkin regulates ubiquitination and compromises parkin's protective function. *Science*. 2004;304:1328–31.
- Uehara T, Nakamura T, Yao D, Shi ZQ, Gu Z, Ma Y, et al. S-nitrosylated protein-disulphide isomerase links protein misfolding to neurodegeneration. *Nature*. 2006;441:513–7.
- Harrison JE, Schultz J. Studies on the chlorinating activity of myeloperoxidase. *J Biol Chem*. 1976;251:1371–4.
- Dunforb HB. Myeloperoxidase and eosinophil peroxidase: Phagocytosis and microbial killing. En: Dunforb HB. *Nueva York: En: Heme Peroxidases, Wiley; 1999. p. pp. 349–385.*
- Yap YW, Whiteman M, Cheung NS. Chlorinative stress: An under-appreciated mediator of neurodegeneration? *Cell Signal*. 2007;19:219–28.

23. Curtis MP, Hicks AJ, Neidigh JW. Kinetics of 3-chlorotyrosine formation and loss due to hypochlorous acid and chloramines. *J Chem Res Toxicol.* 2011;24:418–28.
24. Hallwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and Medicine.* Nueva York: Oxford University Press; 1999.
25. García-Moreno JM, Martín de Pablos A, García-Sánchez MI, Méndez-Lucena C, Damas-Hermoso F, Rus M, et al. May serum levels of advanced oxidized protein products serve as a prognostic marker of disease duration in patients with idiopathic Parkinson's disease? *Antioxid Redox Signal.* 2013;18:1296–302.
26. Fernández-Espejo E. Actividad halogenativa anómala en la enfermedad de Parkinson. *Fisiología.* 2018;21:5–8.
27. Roskoski R Jr, Wilgus H, Vrana KE. Inactivation of tyrosine hydroxylase by pterin substrates following phosphorylation by cyclic AMP-dependent protein kinase. *Mol Pharmacol.* 1990;38:6–541.
28. Prokai D, Nguyen T, Kamrowski K, Chandra A, Talamantes T, Baxter LR, et al. An exploratory evaluation of tyrosine hydroxylase inhibition in planaria as a model for Parkinsonism. *Int J Mol Sci.* 2013;14:23289–96.
29. Fernández-Espejo E, Bis-Humbert C. Excess amounts of 3-iodo-L-tyrosine induce Parkinson-like features in experimental approaches of Parkinsonism. *Neurotoxicology.* 2018;67:178–89.
30. Robaszkiewicz A, Bartosz G, Soszyński M. N-chloroamino acids cause oxidative protein modifications in the erythrocyte membrane. *Mech Ageing Dev.* 2008;129:572–9.
31. Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Jungers P, Drüeke TB, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996;49:1304–13.
32. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Lèger A, et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2008;358:1811–8.
33. Kontush A, Beisiegel U. Measurement of oxidizability of blood plasma. *Methods Enzymol.* 1999;299:35–49.
34. Beach TG, Arizona Parkinson's Disease Consortium. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010;119:689–702.
35. Lee SJ, Desplats P, Lee HJ, Spencer B, Masliah E. Cell-to-cell transmission of  $\alpha$ -synuclein aggregates. *Methods Mol Biol.* 2012;849:347–59.
36. Fahn S, Halliday GM. Lesions associated with the classic triad of Parkinsonian motor features. En: Halliday G, Barker RA, Rowe DB, editores. *Non-dopamine lesions in Parkinson's disease.* Oxford: Oxford University Press; 2011. p. p3–17.
37. Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27:597–607.
38. Tian YM, Chen X, Luo DZ, Zhang XH, Xue H, Zheng LF, et al. Alteration of dopaminergic markers in gastrointestinal tract of different rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2008;153:634–44.
39. Natale G, Kastsiuchenka O, Pasquali L, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. MPTP- but not methamphetamine-induced parkinsonism extends to catecholamine neurons in the gut. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1139:345–9.
40. Côté M, Bourque M, Poirier AA, Aubé B, Morissette M, Di Paolo T, et al. GPER1-mediated immunomodulation and neuroprotection in the myenteric plexus of a mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2015;82:99–113.