

El pez cebra como modelo de neurotoxicidad en la enfermedad de Parkinson: mecanismos fisiopatológicos y aplicaciones en la búsqueda de terapias

The Zebrafish as a Model of Neurotoxicity in Parkinson's Disease: Pathophysiological Mechanisms and Applications in the Search for Therapies

Sheyla Fernández Puentes¹ <https://orcid.org/0000-0001-5202-5291>

Thalía Sánchez Miralles¹ <https://orcid.org/0009-0008-5844-7418>

Kamila Morín Fanego¹ <https://orcid.org/0000-0002-0042-3834>

Jorge Berlanga Acosta² <https://orcid.org/0000-0001-9797-1986>

Yanier Núñez-Figueroa^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5633-4518>

¹Laboratorio de Neurofarmacología Experimental, Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. La Habana, Cuba.

²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yanier.nunez@cidem.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo crónico caracterizado por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas, alteraciones motoras y no motoras, y mecanismos asociados a disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, neuroinflamación y agregación proteica. En este contexto, el pez cebra (*Danio rerio*) constituye un modelo experimental relevante por su conservación neuroquímica, desarrollo

rápido, transparencia embrionaria, alta fecundidad y utilidad para estudios genéticos, conductuales y de cribado terapéutico.

Objetivo: Analizar el uso del pez cebra como modelo de neurotoxicidad en la enfermedad de Parkinson, con énfasis en los mecanismos fisiopatológicos inducidos por neurotoxinas y sus aplicaciones en la búsqueda de estrategias neuroprotectoras y terapéuticas.

Métodos: Se realizó una revisión de literatura científica en PubMed, Scopus y Google Scholar, mediante términos relacionados con modelos de Parkinson en pez cebra y neurotoxinas como MPTP, 6-hidroxidopamina, paraquat y rotenona. Se incluyeron publicaciones entre 2000 y 2025, priorizando estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis con información sobre protocolos experimentales, vías de administración, dosis y hallazgos neuroquímicos, conductuales y moleculares.

Resultados: Los estudios revisados muestran que el pez cebra reproduce alteraciones relevantes de la enfermedad de Parkinson, incluidas la disminución de dopamina, afectaciones locomotoras, cambios conductuales, disfunción mitocondrial y daño dopaminérgico. Las neurotoxinas evaluadas permiten estudiar mecanismos específicos de neurodegeneración, aunque existe variabilidad metodológica entre protocolos.

Conclusiones: El modelo resulta útil para investigar procesos neurodegenerativos, regenerativos y posibles intervenciones terapéuticas. Además, facilita la identificación de protocolos prometedores, limitaciones experimentales y vacíos de conocimiento que orientan futuras investigaciones preclínicas en este campo de la neurociencia.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson; pez cebra; modelo animal; neurodegeneración; neurotoxicidad; mecanismos fisiopatológicos.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disorder characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons, motor and non-motor symptoms, and mechanisms associated with mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and protein aggregation. In this context, the zebrafish (*Danio rerio*) is a relevant experimental model due to its neurochemical conservation, rapid development,

embryonic transparency, high fecundity, and utility for genetic, behavioral, and therapeutic screening studies.

Objective: To analyze the use of zebrafish as a model of neurotoxicity in Parkinson's disease, with an emphasis on the pathophysiological mechanisms induced by neurotoxins and their applications in the search for neuroprotective and therapeutic strategies.

Methods: A scientific literature review was conducted in PubMed, Scopus, and Google Scholar using terms related to zebrafish models of Parkinson's disease and neurotoxins such as MPTP, 6-hydroxydopamine, paraquat, and rotenone. Publications from 2000 to 2025 were included, prioritizing original studies, systematic reviews, and meta-analyses containing information on experimental protocols, routes of administration, doses, and neurochemical, behavioral, and molecular findings.

Results: The reviewed studies show that zebrafish reproduce relevant features of Parkinson's disease, including dopamine depletion, locomotor impairments, behavioral changes, mitochondrial dysfunction, and dopaminergic damage. The neurotoxins evaluated allow for the study of specific mechanisms of neurodegeneration, although there is methodological variability among protocols.

Conclusions: The model is useful for investigating neurodegenerative and regenerative processes and potential therapeutic interventions. Furthermore, it facilitates the identification of promising protocols, experimental limitations, and knowledge gaps that guide future preclinical research in this field of neuroscience.

Keywords: Parkinson's disease; zebrafish; animal model; neurodegeneration; neurotoxicity; pathophysiological mechanisms.

Recibido: 14/01/2026

Aceptado: 30/01/2026

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común a nivel mundial, caracterizado clínicamente por la tríada motora de bradicinesia, rigidez y temblor en reposo, acompañada de una amplia gama de síntomas no motores que incluyen deterioro cognitivo, alteraciones autonómicas y trastornos del ánimo.⁽¹⁾ Esta condición, descrita, por primera vez, en 1817, por James Parkinson como “parálisis agitante”, tiene como base neuropatológica la pérdida progresiva y selectiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta, y la presencia de agregados intracelulares de α -sinucleína, conocidos como cuerpos de Lewy.⁽²⁾ A pesar de los avances significativos en la comprensión de su fisiopatología, la EP permanece incurable, y los tratamientos actuales, como la levodopa, se limitan a paliar síntomas sin detener la progresión neurodegenerativa.⁽³⁾

La etiología de la EP resulta multifactorial, e involucra complejas interacciones entre factores genéticos, ambientales y relacionados con el envejecimiento.⁽⁴⁾ Mutaciones en genes como SNCA, LRRK2, GBA y PARK2 han arrojado luz sobre mecanismos clave como la disregulación de la proteostasis, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la alteración de los sistemas de autofagia y mitofagia.⁽³⁾ Paralelamente, la exposición a neurotoxinas ambientales, como pesticidas y herbicidas, ha sido consistentemente asociada a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, lo que ha permitido el desarrollo de modelos experimentales fundamentales para estudiar los mecanismos de daño neuronal selectivo.^(5,6) En este contexto, la investigación preclínica depende críticamente de modelos con animales admitidos y traslacionales. Los roedores han sido tradicionalmente la piedra angular, pero presentan limitaciones en términos de coste, tiempo y escalabilidad para estudios de alto rendimiento.⁽⁷⁾ En las últimas décadas, el pez cebra (*Danio rerio*) ha emergido como un modelo extraordinariamente valioso en neurociencia. Su desarrollo embrionario rápido, su transparencia óptica, su elevada fecundidad, su genoma completamente secuenciado y su notable homología genética y neuroquímica con los mamíferos, lo convierten en un sistema ideal para diseccionar mecanismos fisiopatológicos complejos.^(8,9) Particularmente relevante para la EP resulta la conservación en este organismo de las vías dopaminérgicas esenciales, así como de los genes asociados a la enfermedad como PINK1, Parkin y *DJ-1*, a pesar de la ausencia de α -sinucleína, sustituida por sinucleínas homólogas funcionalmente relacionadas.^(10,11)

El presente manuscrito se propone realizar una revisión exhaustiva y actualizada del pez cebra como modelo de neurotoxicidad en la enfermedad de Parkinson. Se analizarán en detalle los mecanismos fisiopatológicos inducidos por los principales agentes neurotóxicos utilizados para modelar la EP-MPTP, 6-hidroxidopamina (6-OHDA), paraquat y rotenona, al evaluar sus rutas de administración, sus efectos conductuales, neuroquímicos y patológicos, y la reproducibilidad de los hallazgos en la literatura.^(12,13) Asimismo, se discutirán las ventajas comparativas y las limitaciones inherentes a cada modelo dentro de este sistema experimental.

Este trabajo aporta una síntesis crítica y estructurada del estado del arte en el uso del modelo de pez cebra para el estudio de la EP, e integra una evidencia reciente sobre los modelos farmacológicos más relevantes. Facilita la identificación de protocolos óptimos y destaca las discrepancias existentes en la literatura, al señalar así direcciones para futuras investigaciones estandarizadas. Sirve como un recurso integral y clarificador para estudiantes e investigadores que se inicien en el campo. En conjunto, el manuscrito subraya el papel indispensable del pez cebra, no solo como una herramienta para estudiar los mecanismos de la neurodegeneración dopaminérgica, sino también como una plataforma de alto rendimiento y bajo costo para la criba preclínica de nuevas estrategias neuroprotectoras, neurorestaurativas y terapéuticas, y contribuir significativamente al avance en la lucha contra esta devastadora enfermedad. Por esto, el objetivo de este trabajo fue analizar el uso del pez cebra como modelo de neurotoxicidad en la enfermedad de Parkinson, con énfasis en los mecanismos fisiopatológicos inducidos por neurotoxinas y sus aplicaciones en la búsqueda de estrategias neuroprotectoras y terapéuticas.

Métodos

Para la elaboración de esta revisión, se realizó una búsqueda sistemática de literatura científica en las bases de datos PubMed, Scopus y Google Scholar, y se utilizaron términos clave como “zebrafish model of Parkinson's disease”, “zebrafish model of rotenone”, “zebrafish model of 6-hydroxydopamine”, “zebrafish model of paraquat”, “zebrafish model of MPTP” y sus equivalentes en español.

La búsqueda abarcó artículos publicados entre 2000 y 2025, y priorizó estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que abordaran el uso del pez cebra en modelos de Parkinson, al emplear diversos inductores donde se detallaran los mecanismos por los que actúan.

Los datos extraídos de las publicaciones elegidas (protocolos experimentales, dosis, hallazgos neuroquímicos, conductuales y moleculares) se sintetizaron de forma cualitativa y crítica en categorías temáticas, y permitió un análisis comparativo que identifica consensos, variabilidad metodológica y vacíos en la literatura actual sobre el tema. Los resultados fueron filtrados para incluir únicamente investigaciones con aplicabilidad translacional, y descartar estudios sin validación experimental o sin correlación con modelos humanos.

Desarrollo

La EP es una enfermedad compleja con una etiología multifactorial. Si bien la mayoría de los casos resultan esporádicos, con causas desconocidas, se han identificado factores genéticos y ambientales que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad.⁽⁴⁾ Los avances en genética han identificado varios genes clave asociados. Entre los más importantes se encuentran SNCA, que codifica la proteína α -sinucleína, cuyo agregado anormal consiste en el principal componente de los cuerpos de Lewy, las estructuras patológicas características de la enfermedad; LRRK2, que codifica la proteína dardarina (una quinasa), cuyas mutaciones hiperactivan su función al llevar a una toxicidad neuronal; GBA, que codifica la enzima glucocerebrosidasa, cuya deficiencia altera el metabolismo lisosomal y promueve la acumulación de α -sinucleína; y PARK2 (o Parkin), que codifica una ubiquitina ligasa crucial para la eliminación de mitocondrias dañadas a través de la mitofagia. Las mutaciones en estos genes no solo son responsables de formas monogénicas hereditarias de la EP, sino que también actúan como factores de riesgo significativos en las formas esporádicas más comunes de la enfermedad, al alterar los pathways centrales como la homeostasis proteica, la función mitocondrial y la autofagia, como se detalla en la figura 1 y en la tabla 1. Las mutaciones en estos genes pueden causar formas familiares de la enfermedad, pero también pueden aumentar el riesgo de EP esporádica.⁽³⁾

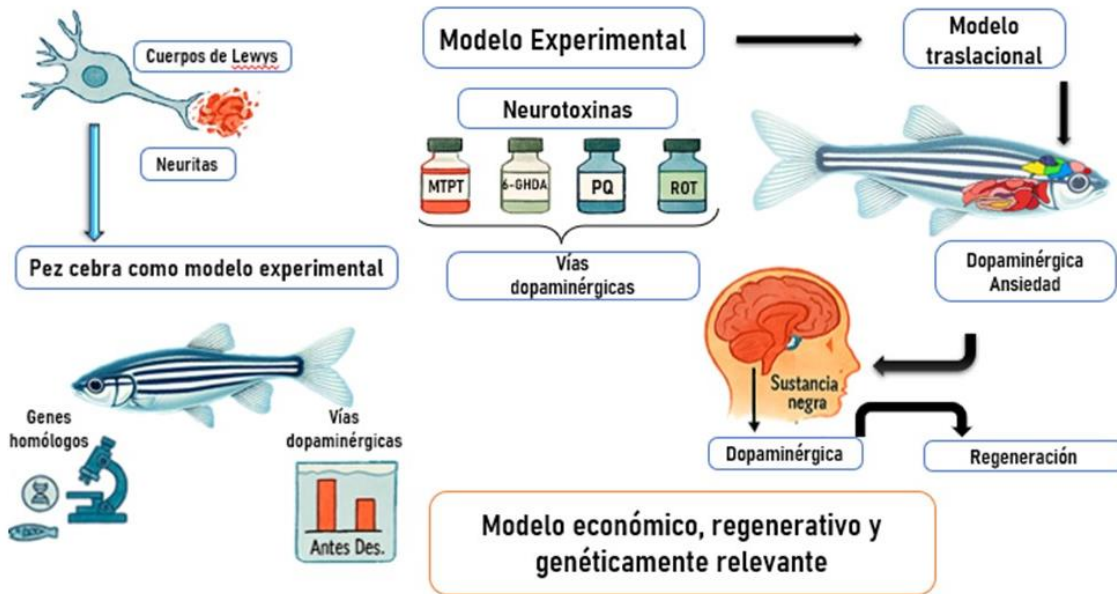


Fig. 1 – Resumen gráfico.

Tabla 1 - Resumen de genes y proteínas

Gen	Proteína Codifica	Función principal de la proteína	Consecuencia de la mutación en la EP
SNCA	α -sinucleína	Proteína presináptica involucrada en la liberación de neurotransmisores	Se agrega formando oligómeros tóxicos y cuerpos de Lewy
LRRK2	Dardarina (LRRK2)	Quinasa involucrada en múltiples vías celulares (señalización, autofagia)	Aumento de la actividad quinasa, conduce a toxicidad neuronal
GBA	Glucocerebrosidasa	Enzima lisosomal que degrada lípidos complejos	Deficiencia enzimática, disfunción lisosomal y acumulación de α -sinucleína
PARK2	Parkin	Ubiquitina ligasa que marca proteínas y mitocondrias dañadas para su degradación.	Pérdida de función, conduce a acumulación de mitocondrias disfuncionales y estrés oxidativo

La exposición a traumatismos craneoencefálicos y ciertos factores ambientales como pesticidas, se ha relacionado con un mayor riesgo de EP.⁽³⁾ Por otro lado, el tabaquismo y el consumo de cafeína se han asociado con un menor riesgo de la enfermedad, aunque los mecanismos subyacentes a estas asociaciones no están claros.⁽¹⁴⁾

Fisiopatología

La neuropatología distintiva de la EP es la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, una región del mesencéfalo, encargada de producir dopamina, un neurotransmisor crucial para el control del movimiento. La pérdida de estas neuronas conduce a una deficiencia de dopamina en el cuerpo estriado, lo que provoca la aparición de los síntomas motores característicos de la enfermedad, además de una marcada astrogliosis.⁽¹⁵⁾

Otro rasgo neuropatológico clave de la EP consiste en la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy. Están compuestos principalmente de agregados de la proteína α -sinucleína. La α -sinucleína resulta una proteína que se encuentra normalmente en las terminales nerviosas, pero en la EP se pliega incorrectamente y se agrega, y forma los cuerpos de Lewy. Estos agregados se consideran tóxicos para las neuronas y contribuyen a su degeneración.⁽¹⁵⁾

La patología de Lewy se observa inicialmente en las neuronas del tronco encefálico y el bulbo olfatorio, y luego se extiende a otras regiones del cerebro, como el sistema límbico y la corteza cerebral, a medida que avanza la enfermedad. Esta propagación de la patología de Lewy puede explicar la aparición de síntomas no motores en las primeras etapas de la enfermedad.⁽¹⁶⁾

A nivel molecular, la patogénesis de la EP implica múltiples vías y mecanismos, que incluyen:⁽³⁾

- Proteostasis de la α -sinucleína: desregulación de los procesos que controlan la producción, el plegamiento y la degradación de la α -sinucleína, lo que lleva a su acumulación y agregación.
- Disfunción mitocondrial: deterioro de la función de las mitocondrias, los orgánulos encargados de producir energía en las células, lo que resulta en estrés oxidativo y daño celular.
- Estrés oxidativo: aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), que dañan las proteínas, los lípidos y el ADN, y contribuyen a la degeneración neuronal.

- Homeostasis del calcio: alteración de la regulación de los niveles de calcio intracelular, lo que puede conducir a la muerte celular.
- Transporte axonal: interrupción del transporte de proteínas y orgánulos a lo largo de los axones, que afecta la transmisión de las señales nerviosas.
- Neuroinflamación: activación de las células inmunitarias en el cerebro, lo que libera factores inflamatorios que contribuyen a la degeneración neuronal.

El tratamiento de la EP se centra en el alivio de los síntomas y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento dependerá de la etapa de la enfermedad en que se encuentre el paciente, el más comúnmente utilizado resulta la terapia farmacológica, que incluye la administración de medicamentos que aumentan los niveles de dopamina en el cerebro, como es el caso de la L-dopa. Estos medicamentos pueden ayudar a controlar los síntomas motores y no motores de la enfermedad, pero no detienen su progresión.⁽¹⁷⁾ Aunque la EP no tiene cura, los avances en la investigación tratan de mejorar el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Se investigan nuevas terapias farmacológicas, así como enfoques no farmacológicos como la terapia génica y la terapia celular. Además, la investigación en neuroprotección y neuroregeneración podría ayudar a prevenir la progresión de la enfermedad y restaurar las funciones motoras en pacientes con EP.^(13,18)

A continuación, se refieren las principales sustancias neurotóxicas que inducen la degeneración típica de la EP y que permiten el estudio de los mecanismos subyacentes de la enfermedad y la evaluación de nuevas terapias:^(13,18)

- 1-Metil-4-Phenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridina (MPTP)

Su mecanismo de acción se basa en lesionar de forma específica las neuronas dopaminérgicas, lo que altera la neurotransmisión en los circuitos motores y, en consecuencia, genera los déficits característicos en el control del movimiento. El MPTP es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Una vez llega al cerebro se convierte en MPP+ a través de la enzima monoaminoxidasa B (MAO-B) astroglial. Posteriormente, se transporta a las ND a través de la proteína transportadora de dopamina (DAT), debido a la similitud entre la estructura de la dopamina y el MPP+.⁽¹⁹⁾

Los efectos tóxicos de MPTP son más graves en las ND, aunque también se pueden ver afectadas las neuronas serotoninérgicas en menor medida. En cambio, los efectos de MPP+ no afectan al grupo serotoninérgico, e indican una función más específica.⁽⁷⁾ La presencia del MPP+ dentro de las ND resulta tóxica, ya que inhibe la cadena de transporte electrónica mitocondrial (complejo I) y genera una disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la neuroinflamación, que provoca finalmente la muerte neuronal.⁽¹⁹⁾

Los modelos animales se han utilizado ampliamente para el estudio de los efectos producidos por el MPTP. La neurotoxicidad dopaminérgica del MPTP se ha observado en la carpa dorada (*Carassius auratus*).⁽¹³⁾

– 6-Hydroxydopamina (6-OHDA)

La especificidad de la 6-OHDA por las neuronas catecolaminérgicas (dopaminérgicas, noradrenérgicas) se debe a su similitud estructural con la dopamina y la noradrenalina. Esta similitud le permite ser reconocida y captada de forma preferente por los transportadores de dopamina (DAT) y noradrenalina (NET) en la membrana neuronal. Una vez dentro de la célula, la 6-OHDA se acumula de manera selectiva en el citoplasma de estas neuronas, donde ejerce sus efectos tóxicos a través de los mecanismos de estrés oxidativo que ya se describió (generación de ROS, inhibición del complejo I). Esta dependencia del transportador para su entrada constituye lo que confiere su alta especificidad, y deja relativamente ilesas a otros tipos neuronales.⁽²⁰⁾

Por otra parte, la incapacidad de la 6-OHDA para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) resulta una característica crucial que define su uso experimental. Cuando se administra sistémicamente (por ejemplo, por inyección intraperitoneal), la toxina es incapaz de acceder al cerebro. Por esta razón, para lesionar las neuronas dopaminérgicas nigroestriales, la 6-OHDA debe administrarse directamente en el cerebro mediante un procedimiento estereotáxico, y la inyectan típicamente en el cuerpo estriado o en la sustancia negra pars compacta. Esto permite lesionar el circuito dopaminérgico de forma localizada y controlada.⁽²¹⁾

Finalmente, esta necesidad de administración intracerebral resulta lo que permite crear el modelo unilateral, que es una de las mayores ventajas de este modelo. Al

inyectar la toxina en un solo hemisferio del cerebro (por ejemplo, en el estriado derecho), se crea una lesión asimétrica. El hemisferio contralateral (izquierdo) permanece intacto y sirve como control interno del propio animal. Esta unilateralidad permite realizar pruebas comportamentales robustas y cuantificables, como los testes de rotación inducida por anfetaminas o apomorfina, donde el animal gira en círculos hacia el lado de la lesión, debido al desequilibrio dopaminérgico entre ambos hemisferios. Este diseño experimental aumenta la potencia estadística al reducir la variabilidad entre sujetos, ya que cada animal es su propio control.⁽¹³⁾

– Paraquat

El paraquat (PQ) es un herbicida utilizado en agricultura que presenta una toxicidad potencial tanto en humanos como en otras especies y su exposición crónica puede resultar en síndromes parkinsonianos. El PQ actúa principalmente en las ND, debido a la especificidad que tiene con el transportador usado por la L-Dopa (transportador activo de dopamina DAT). Cuando el PQ es transportado en la neurona, atraviesa la membrana mitocondrial interna y resulta reducido por el complejo I de la cadena de transporte electrónica, reacciona con el oxígeno y genera el anión superóxido. Las neuronas dopaminérgicas (ND) poseen una vulnerabilidad intrínseca al estrés oxidativo, debido a su fisiología única. En primer lugar, el metabolismo normal de la dopamina genera subproductos oxidantes como peróxidos de hidrógeno (H_2O_2) y quinonas, que son precursores de especies reactivas de oxígeno (ROS). En segundo lugar, estas neuronas presentan niveles relativamente bajos de enzimas antioxidantes (como la glutatión peroxidasa) y una capacidad limitada para almacenar glutatión, el antioxidante celular más importante, lo que las deja con una defensa endógena comprometida. Cuando este estado prooxidante basal se ve exacerbado por la presencia de aniones superóxido (O_2^-), se inician ciclos redox viciosos. El anión superóxido, generado por fuentes como la disfunción mitocondrial o la activación de enzimas como la NADPH oxidasa, puede descomponerse para formar otras ROS más potentes, como el radical hidroxilo ($\bullet OH$), a través de la reacción de Haber-Weiss. Estas especies oxidantes atacan lípidos de membrana, proteínas y ADN, y llevan a la disfunción mitocondrial, la liberación de citocromo c y, en última instancia, a la apoptosis o la muerte neuronal por necrosis. Esta cadena de eventos explica por qué

el estrés oxidativo consiste en un mecanismo patogénico central en la degeneración de las ND en enfermedades como el Parkinson.⁽²²⁾ Este desequilibrio en las reacciones de oxidación-reducción producido por el PQ puede estar asociado a trastornos neuronales y alteraciones del comportamiento.⁽²³⁾

Además, el PQ estructuralmente es muy similar al MPP+ y se asocia a un riesgo que aumenta para desarrollar EP. En estudios realizados en ratas tratadas crónicamente con PQ, se han observado alteraciones significativas en lo referente a comportamientos ansiosos, pérdida de discriminación olfatoria y déficits motores.⁽²³⁾

– Rotenona

La rotenona es un pesticida usado comúnmente en el pasado en la agricultura y la pesca. La exposición a la rotenona se ha relacionado con un riesgo que aumenta para el desarrollo de la EP. La administración de rotenona reproduce varios síntomas de la EP en las ratas como la hipocinesia y la rigidez. Como pesticida histórico empleado en la agricultura y en la pesca, su relevancia trasciende el ámbito ambiental para posicionarse como un neurotóxico de elección en investigación preclínica. Estudios epidemiológicos han establecido una correlación significativa entre la exposición crónica a rotenona y un riesgo aumentado de desarrollar EP, particularmente en poblaciones con exposición ocupacional prolongada.⁽⁵⁾ La administración sistémica de rotenona en modelos murinos reproduce consistentemente varios aspectos clave de la patología parkinsoniana, e incluye la hipocinesia, la rigidez muscular y el deterioro postural, manifestaciones que guardan estrecha similitud con los síntomas motores cardinales observados en pacientes humanos. La naturaleza liposoluble de esta toxina le confiere la capacidad de atravesar eficientemente la barrera hematoencefálica, y permite su acumulación selectiva en regiones cerebrales ricas en neuronas dopaminérgicas. Una vez en el citosol neuronal, la rotenona ejerce su acción patogénica primaria mediante la inhibición reversible del complejo I mitocondrial (NADH: ubiquinona oxidorreductasa), al desencadenar una cascada de eventos fisiopatológicos que incluyen disfunción mitocondrial, agotamiento de ATP, generación exacerbada de especies reactivas de oxígeno (ERO) y, finalmente, degeneración preferencial de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta.⁽⁶⁾ Este mecanismo de toxicidad selectiva refleja fielmente las alteraciones

bioenergéticas y el estrés oxidativo documentados en cerebros *post mortem* de pacientes con EP esporádica, y valida la relevancia traslacional de este modelo experimental.

La utilidad de la rotenona como herramienta de modelado de la EP se extiende más allá de la mera reproducción de déficits motores, y abarca también aspectos no motores y características neuropatológicas distintivas de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que la exposición crónica a rotenona induce la formación de agregados proteicos intracelulares ricos en α -sinucleína fosforilada, que morfológica e immuno-histoquímicamente se asemejan a los cuerpos de Lewy observados en cerebros de pacientes con EP.⁽²⁴⁾

Estos hallazgos posicionan a la rotenona como uno de los pocos modelos toxicológicos capaces de replicar tanto la sintomatología clínica como las características neuropatológicas cardinales de la enfermedad. Además, investigaciones con rotenona han proporcionado evidencia convincente sobre el papel de la neuroinflamación en la patogénesis de la EP, al demostrar una activación microglial sostenida y un reclutamiento de astrocitos reactivos en regiones dopaminérgicas, acompañados de elevados niveles de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6.⁽²⁵⁾ La administración crónica de rotenona también reproduce alteraciones no motoras frecuentemente asociadas a la EP, que incluye una disfunción gastrointestinal, una hiposmia, los trastornos del sueño REM y el deterioro cognitivo, al ampliar así su valor como modelo integral de la enfermedad. En cuanto a los mecanismos subyacentes, se ha propuesto que la rotenona induce la liberación de α -sinucleína oligomérica desde neuronas dañadas que, posteriormente, actúa como un “factor de propagación” al promover la agregación proteica en células adyacentes y facilita la progresión de la patología en un patrón *prion-like*.⁽²⁶⁾ Esta capacidad de inducir propagación de la patología de α -sinucleína, combinada con su perfil de toxicidad selectiva para el sistema dopaminérgico y su inducción de características neuropatológicas y conductuales relevantes, consolida a la rotenona como una herramienta indispensable para desentrañar los complejos mecanismos fisiopatológicos de la EP y evaluar estrategias terapéuticas novedosas.

La utilización de estos inductores en pez cebra ha revelado perspectivas únicas sobre la vulnerabilidad selectiva de las neuronas dopaminérgicas. Estudios en embriones y larvas de pez cebra han demostrado que la exposición a estos inductores produce una pérdida dosis-dependiente de neuronas dopaminérgicas en los grupos diencefálicos equivalentes a la sustancia negra humana, acompañada de déficits motores cuantificables mediante análisis de nado.⁽¹²⁾ La transparencia óptica de los estadios tempranos de desarrollo permite la visualización en tiempo real de los procesos neurodegenerativos, mientras que la capacidad regenerativa del sistema nervioso central en pez cebra ofrece una ventana única para investigar mecanismos de neuroprotección y reparación.

Los peces cebras como modelo para el estudio de la enfermedad de Parkinson

Los peces cebra (*Danio rerio*) han surgido como un modelo animal importante para estudiar enfermedades neurológicas, incluido la EP.⁽¹⁵⁾ Estos peces tienen un sistema nervioso altamente conservado (fig. 2), lo indica que, a pesar de la distancia evolutiva, los procesos biológicos fundamentales (como la neurotransmisión, el desarrollo neuronal y la organización de circuitos cerebrales) son notablemente similares a los de los humanos. Esto permite que los hallazgos obtenidos al estudiar a estos peces sean extrapolables y relevantes para comprender la fisiología y las enfermedades humanas. Lo que facilita realizar experimentos genéticos y de comportamiento a gran escala, con un alto número de individuos, de manera rápida, ética (bajo estrictos comités de bioética) y rentable, algo imposible de lograr, en la misma magnitud, con modelos de animales tradicionales como los roedores. Además, tienen un ciclo de vida corto y su genoma ha sido completamente secuenciado, lo que los convierte en un modelo ideal para estudios genéticos y de comportamiento.⁽¹⁰⁾

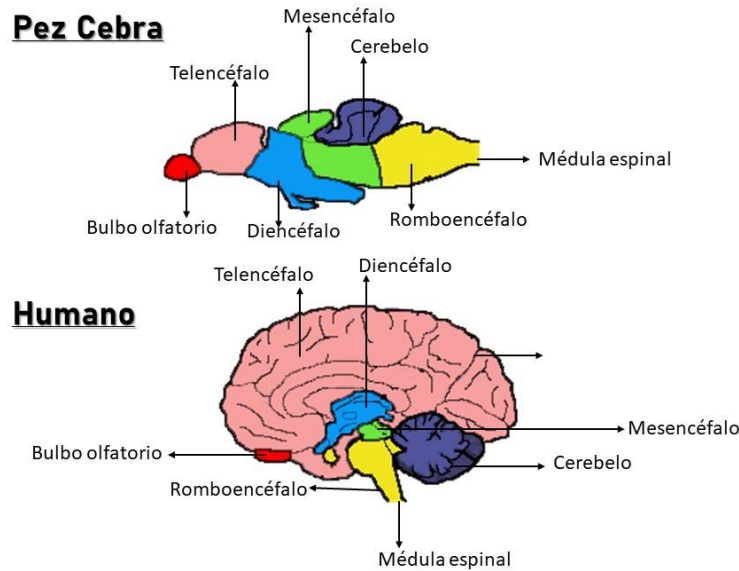


Fig. 2 - Conservación de la organización del SNC entre PC y humanos.

La primera característica que hace a este modelo experimental muy útil en el estudio de la EP resulta la presencia de algunos de los genes, cuyas mutaciones están relacionados con la EP genético, entre ellos PINK1, Parkina y DJ-1.

Estos genes están presentes en el pez cebra, se expresan, y sus productos tienen las mismas funciones que en humanos.⁽¹⁰⁾ Otros de los genes cuya mutación está implicada en EP genético consiste en la α -sinucleína, proteína que en mamíferos está codificada por el gen PARK1, y que, sin embargo, no está presente en el pez cebra.^(27,28)

En su lugar, el pez cebra contiene tres genes *sncb*, *sncga* y *sncgb*, que codifican para las isoformas β -, γ 1- y γ 2-sinucleína respectivamente.^(11,29) La γ 1- y β -sinucleína son requeridas para los movimientos espontáneos y las funciones dopaminérgicas, al tener funciones similares a las humanas.⁽¹¹⁾

Los humanos y los peces cebra comparten la organización neuroanatómica básica de su sistema nervioso central, pero a diferencia de los mamíferos, los peces cebra no tienen un sistema dopaminérgico mesencefálico. En su defecto, los núcleos a nivel dorsal en la porción ventral del telencéfalo se han identificado como equivalentes al cuerpo estriado humano.⁽⁹⁾

Las proyecciones dopaminérgicas surgen de las neuronas localizadas en el tubérculo posterior diencefálico que ascienden hasta el telencéfalo, al ser el equivalente a la vía nigroestriada en los humanos. Los peces cebra también comparten el mismo sistema de

neurotransmisión con otros vertebrados. Entre los neurotransmisores que comparten los peces cebra, además de los mamíferos, encontramos el glutamato, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina), la serotonina, la acetilcolina, la histamina y la glicina.⁽⁸⁾

Las catecolaminas resultan consideradas neurotransmisores moduladores, que ejercen su función a través de la unión a receptores ligados a proteínas G y a receptores ionotrópicos, que se relacionan con el movimiento, la recompensa, la memoria y las enfermedades neuropsiquiátricas como la EP.⁽⁸⁾

La tirosina hidroxilasa (TH) constituye la primera enzima en la síntesis de las catecolaminas. Estas se transportan en vesículas por el cerebro por miembros de la familia de transportadores SLC18. Las catecolaminas son metabolizadas por las MAO (monoamino oxidasas), al ser un metabolito principal de la dopamina el ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) que resulta un producto de las MAO y la aldehído deshidrogenasa.⁽⁸⁾

La comprensión de esta vía resulta fundamental para descifrar la patogénesis de la EP, enfermedad caracterizada precisamente por la degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra.

Modelos farmacológicos para el estudio de la enfermedad de Parkinson en peces cebra

En la búsqueda de modelos experimentales que reproduzcan los aspectos clave de la EP, el pez cebra ha emergido como un sistema particularmente valioso. El modelo de peces cebra con 6-OHDA resulta útil para el estudio de los síntomas motores de la EP. La 6-OHDA no es capaz de cruzar la BHE, por lo que su administración periférica produce una reducción global de los niveles de dopamina en todo el sistema nervioso.⁽³⁰⁾ Para que los resultados sean representativos, la administración de la neurotoxina se debe realizar de forma intracerebroventricular (ICV), de forma que la 6-OHDA produzca una destrucción específica de las ND en el área ventral del diencefalo del animal.

Debido a las capacidades regenerativas del pez cebra, en el modelo con 6-OHDA, se observa una recuperación de los efectos degenerativos de la neurotoxina, por lo que no sería adecuado para estudiar la naturaleza degenerativa progresiva de la EP. En cambio, sí podría ser útil

para entender el proceso regenerativo de las neuronas dopaminérgicas como un potencial enfoque en el tratamiento de la EP.⁽¹³⁾

Sobre el MPTP, la mayoría de los artículos reflejan resultados en una afectación común de las capacidades motoras, y mostraron congruencia con los objetivos planteados en cada estudio, aunque se observó una heterogeneidad significativa en cuanto a las dosis y los métodos de administración de la neurotoxina, al ser necesaria la realización de más ensayos con animales, con dosis y con métodos de administración para establecer una metodología estandarizada.⁽¹³⁾

Para el PQ se observaron resultados dispares, a pesar de que en los peces cebra la dosis de administración de la neurotoxina intraperitoneal fue muy similar.

En *Nunes* y otros,⁽³¹⁾ se produjo una alteración en la conducta social de los peces cebra sin mostrar una alteración del fenotipo motor, mientras que en *Bortolotto* y otros,⁽²³⁾ sí que se produjo una alteración de las capacidades motoras sin una afectación de la conducta social. Estas discrepancias podrían estar explicadas, en parte, por las diferencias en el genotipo y/o en el uso aleatorio de ambos sexos en estos ensayos, aunque también existe la posibilidad de que los efectos neurotóxicos del PQ puedan tener una alta variabilidad.⁽¹³⁾

En el modelo al emplear rotenona como neurotoxina, según *Wang* y otros,⁽¹²⁾ los peces cebra adultos tenían niveles de dopamina disminuidos, déficits en la función motora, comportamientos similares a ansiedad, depresión y disfunción olfatoria.

Además, *Hettiarachchi* y otros,⁽³²⁾ al emplear dosis de rotenona muy similares y el mismo método de administración en ambos estudios, los resultados en lo referente a la liberación de dopamina y la capacidad motora, fueron congruentes. También se observó un empeoramiento en la capacidad de aprendizaje.⁽³³⁾

En la siguiente tabla 2, se muestra un resumen de los diferentes tratamientos, vías de administraciones y efectos de los agentes neurotóxicos abordados en la revisión, según la literatura consultada.

Tabla 2 - Resumen de agentes neurotóxicos

Agente neurotóxico	Tratamiento	Ruta de administración	Efectos	Referencia
MTTP	5 $\mu\text{g/ml}$ o 10 $\mu\text{g/ml}$, 3 días	Disuelto en agua	Reducción de los niveles de dopamina y noradrenalina, disfunción mitocondrial y afectación de la actividad locomotora y sensorial	(34,35,36,19)
	Dosis única de 20 $\mu\text{g/kg}$	Inyección intraperitoneal		
	25 μM	Microinyección ICV		
6 – OHDA	Dosis única de 25 mg/kg	Inyección intraperitoneal (pez cebra adulto)	Reducción de los niveles de DA y noradrenalina y afectación de la actividad locomotora, se observa que a los 30 días de la administración de la neurotoxina se habían recuperado el 100 % de las neuronas lesionadas en tres áreas cerebrales	(37,38,39)
	5 $\mu\text{g/l}$, 28 días consecutivos	Disuelto en agua		
	25, 50 y 100 mg/kg	Microinyección ICV		
Paraquat	10 mg/kg , dos veces al día durante tres días	Inyección intraperitoneal (pez cebra adulto)	Alteración de la memoria espacial, incremento de la agresividad y una disminución de las conductas defensivas. Respiración mitocondrial	(23,40,36)
	1, 10 y 100 μM , 4 días	Disuelto en agua		
Rotenona	5, 10, 15 y 20 $\mu\text{g/l}$	Disuelto en agua	Alteración del aprendizaje latente. Disfunción olfatoria. Conductas ansioso-depresivas. Disminución de liberación y recaptación dopamina. Cambios en expresión génica	(24,26,32)
	20 mg/ml			

Como resumen, los estudios de la EP demostrados en peces cebra han proporcionado información valiosa sobre los aspectos genéticos, moleculares y de comportamiento de la enfermedad. Estos peces son un modelo animal relevante para estudiar los mecanismos subyacentes a la enfermedad y para probar posibles tratamientos, gracias a su sistema nervioso altamente conservado y a la posibilidad de realizar estudios genéticos y de

comportamiento. En el futuro, se espera que los estudios en peces cebra sigan contribuyendo al avance en la comprensión de la EP y al desarrollo de nuevas terapias para la enfermedad. Se necesitan más investigaciones para identificar nuevos genes implicados en la EP, comprender los mecanismos moleculares subyacentes y evaluar la eficacia de posibles tratamientos en este modelo animal. En última instancia, el uso de peces cebra en la investigación de la EP podría llevar a importantes avances en la lucha contra esta enfermedad neurodegenerativa devastadora.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su sincero agradecimiento a las técnicas de laboratorio Yenia Aldana Mulet y Dianelys Cabrera Márquez, cuyo apoyo técnico y dedicación fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo. También agradecemos al Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos y a todas las instituciones que hicieron posible esta revisión. Finalmente, extendemos nuestro agradecimiento a los revisores y colegas, cuyos comentarios enriquecieron este manuscrito.

Referencias bibliográficas

1. Salom J, Láinez J. Enfermedad de Parkinson. Med-Programa Form.. Médica Contin. Acreditado. 2023;13(76):4491-504. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.med.2023.03.020>
2. Van Den Eeden S, Tanner C, Bernstein A, Fross R, Leimpeter A, Bloch D, *et al.* Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, And Race/Ethnicity. Am J Epidemiol. 2003;157(11):1015-22. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwg068>
3. Poewe W, Seppi K, Tanner C, Halliday G, Brundin P, Volkman J, *et al.* Parkinson Disease. Nat. Rev. Dis Primers. 2017;3:17013. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
4. Cófreces P, Ofman S, Estay J, Hermida P. Enfermedad de Parkinson: una actualización bibliográfica de los aspectos psicosociales. Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Córdoba. 2022;79(2):181-7. DOI: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.33610>
5. Tanner C, Kamel F, Ross G, Hoppin J, Goldman S, Korell M, *et al.* Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. Environ Health Perspect. 2011;119(6):866-72. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>

6. Johnson M, Bobrovskaya L. An Update on the Rotenone Models of Parkinson's Disease: Their Ability to Reproduce the Features of Clinical Disease and Model Gene-Environment Interactions. *Neurotoxicology*. 2015;46:101-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.12.002>
7. Vaz R, Outeiro T, Ferreira J. Zebrafish as an Animal Model for Drug Discovery in Parkinson's Disease and other Movement Disorders: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2018;9:347. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00347>
8. Horzmann K, Freeman J. Zebrafish Get Connected: Investigating Neurotransmission Targets and Alterations in Chemical Toxicity. *Toxics*. 2016;4(3):19. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics4030019>
9. Bartel W, Van Laar V, Burton E. Parkinson's disease. In: Gerlai R, editor. *Behavioral and Neural Genetics of Zebrafish*. Academic Press; 2020: 377-412. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817528-6.00023-1>
10. Abeliovich A, Flint Beal M. Parkinsonism Genes: Culprits and Clues. *J Neurochem*. 2006;99(4):1062-72. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04102.x>
11. Milanese C, Sager J, Bai Q, Farrell T, Cannon J, Greenamyre J, *et al*. Hypokinesia and Reduced Dopamine Levels in Zebrafish Lacking Beta- and Gamma1-Synucleins. *J Biol Chem*. 2012;287(4):2971-83. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.30831>
12. Wang Y, Liu W, Yang J, Wang F, Sima Y, Zhong ZM, *et al*. Parkinson's Disease-Like Motor and Non-Motor Symptoms in Rotenone-Treated Zebrafish. *Neurotoxicology*. 2017;58:103-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.11.006>
13. Carrasco C, Burgos J. El pez cebra adulto como modelo farmacológico para el estudio de la enfermedad de Parkinson [Tesis]. Castellón: Universitat Jaume I; 2023(acceso 11/10/2024). Disponible en: <https://hdl.handle.net/10234/203035>
14. Hong S, Page R, Truman P. Smoking, Coffee Intake, and Parkinson's Disease: Potential Protective Mechanisms and Components. *Neurotoxicology*. 2025;106:48-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2024.12.003>
15. Valadez-Barba V, Juárez-Navarro K, Padilla-Camberos E, Díaz N, Guerra-Mora J, Díaz-Martínez N. Enfermedad de Parkinson: actualización de estudios preclínicos con el uso de células troncales pluripotentes inducidas. *Neurología*. 2023;38(9):643-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2023.10.004>

16. Challis C, Hori A, Sampson T, Yoo B, Challis R, Hamilton A, *et al.* Gut-Seeded A-Synuclein Fibrils Promote Gut Dysfunction and Brain Pathology Specifically In Aged Mice. *Nat Neurosci.* 2020;23(3):327–36. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0589-7>
17. Kulisevsky J. Pharmacological Management of Parkinson's Disease Motor Symptoms: Update and Recommendations from an Expert. *Rev Neurol.* 2022;75(s04):S1-10. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.75s04.2022217>
18. Chia S, Tan E, Chao Y. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2464. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21072464>
19. Razali K, Mohd H, Othman N, Doolaanea A, Kumar J, Ibrahim N, *et al.* Characterization of Neurobehavioral Pattern in a Zebrafish 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP)-Induced Model: a 96-Hour Behavioral Study. *PLoS One.* 2022;17(10):e0274844. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274844>
20. Hernández-Baltazar D, Zavala-Flores L, Villanueva-Olivo A. El modelo de 6-hidroxdopamina y la fisiopatología parkinsoniana: nuevos hallazgos en un viejo modelo. *Neurología.* 2017;32(8):533-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.06.019>
21. Santiago R, Barbiero J. Unilateral 6-Hydroxydopamine Lesion Model in Mice: a Literature Review. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects.* Brisbane (AU): Codon Publications; 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222111530>
22. Dias V, Junn E, Mouradian M. The of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2013;3(4):461-91. DOI: <https://doi.org/10.3233/JPD-130230>
23. Bortolotto J, Cognato G, Christoff R, Roesler L, Leite C, Kist L, *et al.* Long-Term Exposure to Paraquat Alters Behavioral Parameters and Dopamine Levels in Adult Zebrafish (*Danio rerio*). *Zebrafish.* 2014;11(2):142-53. DOI: <https://doi.org/10.1089/zeb.2013.0923>
24. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, Kneis L, Pursche S, Jung R, *et al.* Progression of Parkinson's Disease Pathology is Reproduced by Intragastric Administration of Rotenone in Mice. *PLoS One.* 2010;5(1):e8762. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008762>
25. Herrero M, Estrada C, Maatouk L, Vyas S. Inflammation in Parkinson's Disease: Role of Glucocorticoids. *Front Neuroanat.* 2015;9:32. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00032>

26. Zhang Z, Zhang J, Xiang J, Yu Z, Zhang W, Cai M, *et al.* Subcutaneous Rotenone Rat Model of Parkinson's Disease: Dose Exploration Study. *Brain Res.* 2017;1655:104-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.11.020>
27. Flinn L, Mortiboys H, Volkmann K, Köster R, Ingham P, Bandmann O. Complex I Deficiency and Dopaminergic Neuronal Cell Loss in Parkin-Deficient Zebrafish. *Brain.* 2009;132(Pt 6):1613-23. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awp108>
28. Sallinen V, Torkko V, Sundvik M, Reenilä I, Khrustalyov D, Kaslin J, *et al.* MPTP and MPP+ Target Specific Aminergic Cell Populations in Larval Zebrafish. *J Neurochem.* 2009;108(3):719-31. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05793.x>
29. Sun Z, Gitler AD. Discovery and characterization of three novel synuclein genes in zebrafish. *Dev Dyn.* 2008;237(9):2490-5. DOI: <https://doi.org/10.1002/dvdy.21569>
30. Hamzah N, Lim S, Vijayanathan Y, Lim F, Majeed A, Tan M, *et al.* Locomotor Assessment of 6-Hydroxydopamine-induced Adult Zebrafish-based Parkinson's Disease Model. *J Vis Exp.* 2021;(178). DOI: <https://doi.org/10.3791/63355>
31. Nunes M, Müller T, Braga M, Fontana B, Quadros V, Marins A, *et al.* Chronic Treatment with Paraquat Induces Brain Injury, Changes in Antioxidant Defences System, and Modulates Behavioral Functions in Zebrafish. *Mol Neurobiol.* 2017;54(6):3925-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9919-x>
32. Hettiarachchi P, Niyangoda S, Jarosova R, Johnson M. Dopamine Release Impairments Accompany Locomotor and Cognitive Deficiencies in Rotenone-Treated Parkinson's Disease Model Zebrafish. *Chem Res Toxicol.* 2022;35(11):1974-82. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00150>
33. Hurtado F, Cárdenas M, Cárdenas F, León L. La enfermedad de Parkinson: etiología, tratamientos y factores preventivos. *Univ Psychol.* 2016;15(5). DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.upsy15-5.epef>
34. Barnhill L, Murata H, Bronstein J. Studying the Pathophysiology of Parkinson's Disease Using Zebrafish. *Biomedicines.* 2020;8(7):197. DOI:10.3390/biomedicines8070197
35. Bretau S, Lee S, Guo S. Sensitivity of zebrafish to environmental toxins implicated in Parkinson's disease. *Neurotoxicol Teratol.* 2004;26(6):857-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.06.014>

36. McKinley E, Baranowski T, Blavo D, Cato C, Doan T, Rubinstein A. Neuroprotection Of MPTP-Induced Toxicity in Zebrafish Dopaminergic Neurons. *Mol Brain Res.* 2005;141(2):128-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.08.014>
37. Anichtchik O, Kaslin J, Peitsaro N, Scheinin M, Panula P. Neurochemical and Behavioural Changes in Zebrafish *Danio Rerio* after Systemic Administration of 6-Hydroxydopamine and 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine. *J Neurochem.* 2004;88(2):443-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02190.x>
38. Vijayanathan Y, Lim F, Lim S, Long C, Tan M, Majeed A, *et al.* 6-OHDA-Lesioned Adult Zebrafish as a Useful Parkinson's Disease Model for Dopaminergic Neuroregeneration. *Neurotox Res.* 2017;32(3):496-508. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9778-x>
39. Khotimah H, Ali M, Sumitro S, Widodo M. Decreasing A-Synuclein Aggregation by Methanolic Extract of *Centella Asiatica* in Zebrafish Parkinson's Model. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015;5(11):948-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.07.024>
40. Wang X, Souders C, Zhao Y, Martyniuk C. Paraquat Affects Mitochondrial Bioenergetics, Dopamine System Expression, and Locomotor Activity in Zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere.* 2018;191:106-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.10.032>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.