

DEPARTAMENT DE BIOLOGIA CEL·LULAR I ANATOMIA PATOLÒGICA
FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT DE BARCELONA



UNIVERSITAT DE BARCELONA



**MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR DE
SUPERVIVENCIA Y MUERTE NEURONAL REGULADOS
POR FACTORES TRÓFICOS**

**Tesis presentada por Núria Gavaldà Batalla
para optar al título de Doctora en Biología**

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1.- LOS FACTORES TRÓFICOS	3
1.1.- FAMILIA DE LAS NEUROTROFINAS	5
1.1.1.- Ligandos y receptores	5
1.1.2.- Efectos biológicos	8
1.2.- FAMILIA DEL GDNF	11
1.2.1.- Ligandos y receptores	11
1.2.2.- Efectos biológicos	13
1.3.- FAMILIA DE LAS BMP	14
1.3.1.- Ligandos y receptores	14
1.3.2.- Efectos biológicos	16
1.4.- VÍAS INTRACELULARES ACTIVADAS POR FACTORES TRÓFICOS	18
1.4.1.- Vía de las MAPK	20
1.4.2.- Vía de la PI3-K	22
1.4.3.- Vía de la PLC	24
1.4.4.- Vía de las Smad	25

2.- MECANISMOS DE MUERTE CELULAR	27
2.1.- APOPTOSIS	27
2.1.1.- Vía intrínseca	29
2.1.2.- Vía extrínseca	35
2.2.- NECROSIS	37
2.3.- INTERACCIÓN ENTRE VÍAS DE SUPERVIVENCIA Y VÍAS DE MUERTE NEURONAL	38
3.- LOS GANGLIOS BASALES	40
3.1.- HISTOLOGÍA DEL NÚCLEO ESTRIADO	41
3.2.- DESARROLLO DEL NÚCLEO ESTRIADO	42
3.2.1.- Expresión de los factores tróficos durante el desarrollo de los circuitos estriatales	43
3.3.- LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	47
3.3.1.- Modelos experimentales de la enfermedad de Huntington	48
3.4.- NEUROPROTECCIÓN POR FACTORES TRÓFICOS	51
II. OBJETIVOS	53

III. RESULTADOS	57
Primer trabajo: “Differential involvement of phosphatidylinositol 3-kinase and p42/p44 mitogen activated protein kinase pathways in brain-derived neurotrophic factor-induced trophic effects on cultured striatal neurons”	59
Segundo trabajo: “Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes the arborization of cultured striatal neurons through the p42/p44 mitogen activated protein kinase pathway”	71
Tercer trabajo: “Bone morphogenetic protein-6 is a neurotrophic factor for calbindin-positive striatal neurons”	95
Cuarto trabajo: “Brain-derived neurotrophic factor prevents changes in Bcl-2 family members and caspase-3 activation induced by excitotoxicity in the striatum”	105
Quinto trabajo: “Bax deficiency promotes a differential up-regulation of the BH3-only protein Bim _{EL} and Bak during striatal and cortical development, and after excitotoxic injury”	121
IV.DISCUSIÓN	149
V. CONCLUSIONES	167
VI. BIBLIOGRAFÍA	171

Abreviaturas

AIF, factor inductor de apoptosis
AMPA, alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato
APO1/FAS/CD95, antígeno de apoptosis
APAF-1, factor activador de la proteasa de apoptosis
BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro
BH, homología a bcl-2
BMP, proteína morfogenética del hueso
CNQX, 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-dione
CNTF, factor neurotrófico ciliar
CREB, proteína de unión a elementos de respuesta a AMP cíclico
DARPP-32, fosfoproteína regulada por dopamina y AMP cíclico de 32 KDa
ERK/MAPK, quinasa regulada por la señal extracelular de Ras/proteína quinasa activada por mitógeno
FADD, dominio de muerte asociado a Fas
FGF, factor de crecimiento de fibroblastos
FLIP, proteína inhibidora de FADD
GABA, ácido γ -amino butírico
GDNF, factor neurotrófico derivado de una línea celular glial
GPI, glicosilfosfatidilinositol
GSK-3 β , quinasa 3- β de la sintasa de glicógeno
IAP, proteína inhibidora de apoptosis
ICE, enzima conversor de interleuquina
IGF-1, factor de crecimiento parecido a insulina
JNK, quinasa N-terminal de c-Jun
KA, kainato
KO, *knockout*
LIF, factor inhibidor de leucemia
MK-801, 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo-(a,d)-cyclohepten-5,10-imino maleato
MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
NCAM, moléculas neuronales de adhesión celular
NF κ B, factor nuclear κ B
NGF, factor de crecimiento nervioso

NMDA, N-metil-D-aspartato

3-NP, ácido 3-nitropropiónico

NT-3, neurotrofina-3

NT-4/5, neurotrofina-4/5

6-OHDA, 6-hidroxidopamina

PI3-K, quinasa fosfatidilinositol-3 fosfato

PKC, proteína quinasa C

PLC, fosfolipasa-C

QUIN, quinolinato

RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa reversa

Smac/DIABLO, *second mitochondrial-derived activator of caspase/direct IAP-associated binding protein with Low PI*

SNC, sistema nervioso central

SNP, sistema nervioso periférico

TGF- β , factor transformante de crecimiento- β

TNF, factor de necrosis tumoral

TRADD, dominio de muerte asociado al receptor del TNF

TRAILR1, receptor del ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF

Trk, quinasa relacionada con la tropomiosina

TUNEL, *TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling*