

DEPARTAMENT DE BIOLOGIA CEL·LULAR I ANATOMIA PATOLÒGICA

FACULTAT DE MEDICINA, UNIVERSITAT DE BARCELONA



**IMPLICACIÓ DE LOS FACTORES NEUROTRÓFICOS
EN LA FISIOPATOLOGÍA Y PROTECCIÓN DE LA
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

Tesis presentada por José Ramón Pineda Martí

para optar al título de Doctor en Biología

DISCUSIÓN

IV

Pág. 153

IV.- DISCUSIÓN

En la presente tesis hemos abordado el estudio de los factores neuroprotectores en la E.H. desde diferentes vertientes. Hemos elegido el factor neurotrófico BDNF porque es el inductor más potente de supervivencia en las neuronas estriatales. Hemos desarrollado un nuevo modelo de E.H. disminuyendo la expresión de BDNF en ratones transgénicos con huntingtina mutada para poder caracterizar así el agravamiento de la enfermedad debido a la falta de protección por este factor.

Hemos realizado estudios de la terapia farmacológica utilizando el fármaco cisteamina (precursor de la Cystamina) por ser un compuesto cuya acción es capaz de incrementar los niveles celulares de BDNF, y a su vez ser un fármaco aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos para su administración en humanos.

Usando el modelo excitotóxico de E.H. para poder reproducir lo más repetitiva y homogéneamente posible en todos los animales lo que sería el patrón de degeneración estriatal, hemos utilizado las células madre enfocando el estudio hacia dos vertientes. La neuroprotección de las neuronas del huésped, implantando para ello células madre secretoras de GDNF y desarrollando un método para realizar un seguimiento no invasivo *in vivo* y de las células transplantadas a lo largo del tiempo, y la sustitución de las neuronas del huésped, caracterizado para ello la diferenciación hacia un fenotipo GABAérgico de los precursores estriatales *in vitro* y posteriormente realizando el implante de éstos, evaluando tanto la viabilidad como su integración dentro del cerebro del huésped.

Los ratones transgénicos mejor estudiados como modelos de E.H. son los R6/1 y R6/2 (Mangiarini, L. y col., 1996). El ratón R6/1 no tiene disminución de BDNF ni tampoco muerte neuronal, en cambio el ratón R6/2 sí que tiene una reducción de BDNF y también cursa con una muerte neuronal. Desgraciadamente aparte de los niveles de BDNF estos ratones presentan más diferencias entre ellos, con lo cual no se pueden correlacionar las alteraciones. Si se estudian más a fondo se puede apreciar que en el R6/2 hay una mayor expresión de tripletes CAG y son de mayor longitud que en el R6/1. Nuestros estudios con líneas celulares *in vitro* en que transfectamos las

Discusión

células con distintos niveles de repeticiones CAG nos demostraron una afección directamente a la producción de BDNF (y por lo tanto a la protección), resultados acordes con estudios en ratas donde se les inyectó lentivirus con huntingtina mutante y se observó que variando la longitud de la proteína, los niveles de expresión, y el tamaño de las repeticiones que modulaba la neuropatología (de Almeida, L.P. y col., 2002; Zhang, Y. y col., 2003). Esto nos sugirió que para poder estudiar el papel del BDNF en la neuropatología de la E.H. teníamos que generar nuestros propios ratones modelo de estudio para tener unos controles efectivamente comparables.

Para poder reproducir el patrón de la enfermedad hemos escogido los ratones R6/1 portadores de la mutación del exón I causante de la neuropatología (Mangiarini, L. y col., 1996). Este modelo de la E.H. a diferencia de los otros transgénicos y “knock-in”, tiene la característica de no presentar una muerte neuronal y los niveles endógenos de BDNF no se encuentran disminuidos, con lo cual nos sirve como controles excelentes para poder estudiar el papel de esta neurotrofina en la aparición y progresión de la enfermedad. Los ratones machos R6/1 fueron cruzados con ratones hembra heterocigotos de BDNF (que expresan el 50% de la cantidad normal de BDNF) (Ernfors, P. y col., 1994). Así logramos generar unos ratones dobles mutantes que tenían la mutación para desarrollar la E.H. junto con la expresión de niveles reducidos del factor protector BDNF. Para generar este ratón doble mutante, a partir del cruce inicial realizamos apareamientos entre la descendencia para homogeneizar el fondo genético. En esta descendencia obtuvimos los ratones doble mutantes, ratones con el fenotipo parental (ratones R6/1 y ratones heterocigotos para BDNF), ratones normales, y por último, ratones knock-outs para BDNF, y para poder determinar si los efectos producidos eran específicos del BDNF generamos en paralelo ratones doble mutantes para otra neurotrofina, la NT3.

Con la generación de estos ratones tenemos la ventaja de poder disfrutar de un modelo donde los dos animales son exactamente iguales en todo (con la misma mutación de la huntingtina) excepto en los niveles de la neurotrofina (BDNF o NT3 según el caso). Así los R6/1 tienen los

niveles normales de esta neurotrofina, en cambio los “doble mutantes” expresan unos niveles mucho menores. Estos ratones doble mutates de BDNF (pero no de NT3) presentan una degeneración y muerte neuronal acompañada de una alteración motora progresiva. La falta de coordinación motora empieza a ser patente a partir de las 12 semanas de vida, cuando en ratones R6/1 suele suceder hacia las 20 semanas. A las 25 semanas de vida el ratón doble mutante presenta una pérdida de peso y unas alteraciones muy evidentes y no suele vivir más de 30 semanas. Esto supone un avance del inicio de los síntomas de la enfermedad en un 20% más temprano respecto a toda la vida del animal. Si comparamos nuestros ratones con los animales R6/2 la ventana de tiempo es lo suficientemente más grande como para plantear algún tipo de estrategia protectora. Recordemos que los R6/2 no suelen vivir mucho más de 14 semanas con lo que este último modelo reproduciría más fielmente los síntomas de la forma juvenil de la E.H.

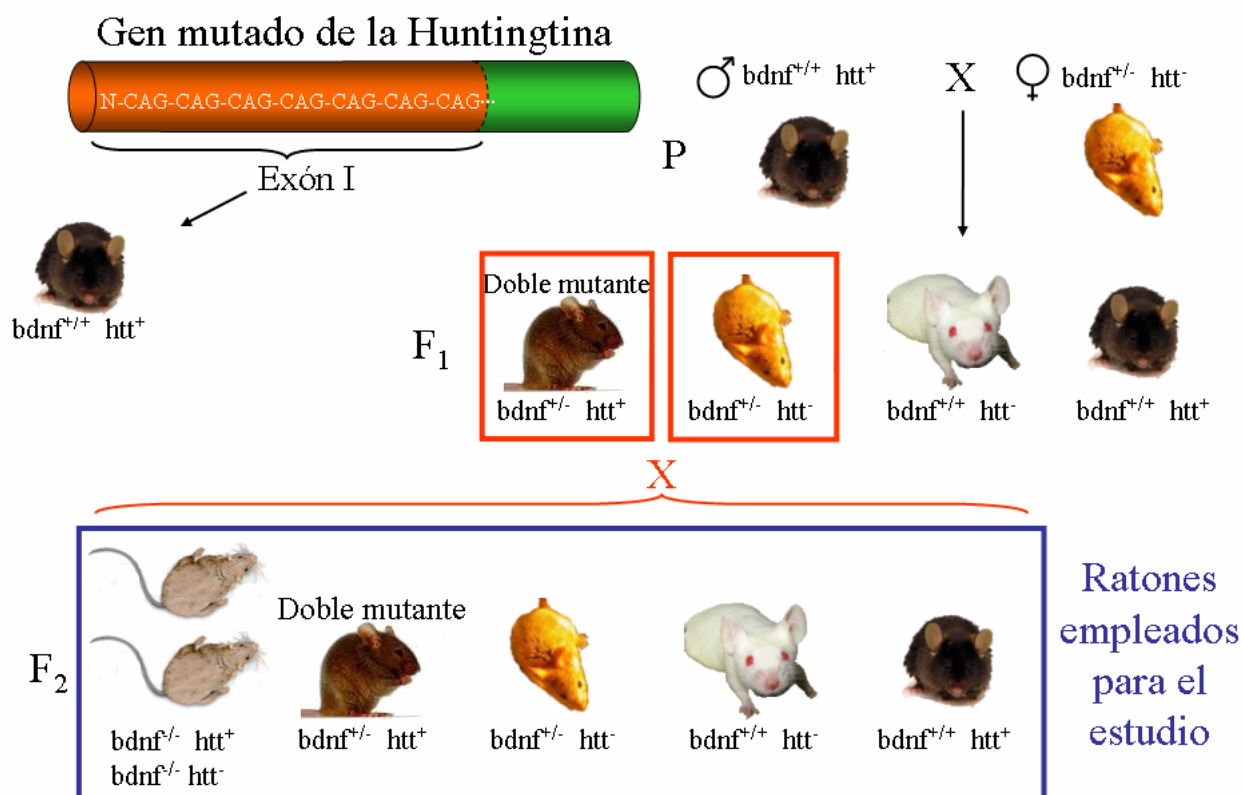


Ilustración 21: Esquema de la generación de los ratones “doble mutantes”

Discusión

1.- Estudio de los efectos de la disminución de BDNF en modelos murinos de la enfermedad de Huntington.

Con el primer trabajo presentado, uno de los síntomas iniciales que mostró fenotípicamente que “ocurría algo” en estos ratones doble mutantes fue la pérdida progresiva de peso que tenían a lo largo del tiempo, especialmente siendo que los ratones heterocigotos de BDNF, en condiciones normales presentan hiperfagia, ganan peso y llegan a ser obesos (Coppola, V. y Tessarollo, L., 2004; Kernie, S.G. y col., 2000; Lyons, W.E. y col., 1999), rasgos comunes a la alteración descrita en humanos (variación de los alelos del BDNF)(Friedel, S. y col., 2005).

En estos estudios de los dobles mutantes, una vez sacrificados los animales, mediante hibridaciones *in situ* comprobamos que no había alteraciones en los niveles de otras neurotrofinas, NGF, NT3, NT4/5 que pudiesen estar ejerciendo algún efecto compensatorio. Esto reforzó la evidencia de que la falta de BDNF en nuestros ratones estaba favoreciendo una rápida progresión de la enfermedad.

Con los estudios de comportamiento, concretamente con el Rota-Rod, pudimos detectar de forma cuantificable que las alteraciones en la coordinación motora propias de los R6/1 que aparecen hacia las 16-18 semanas de vida, en nuestros ratones doble mutantes eran evidentes ya a las 10-12 semanas de vida. Esto supone un adelanto de la enfermedad en alrededor un 20% más temprano en la vida del animal, con lo cual encontramos que esta neurotrofina era una de las variables que puede tener importancia en la modulación del inicio de la enfermedad. Ninguna prueba de la batería de tests utilizados para comprobar alteraciones periféricas o propioceptivas, como son la fuerza muscular, el control del equilibrio y las pruebas visuales, revelaron alteraciones. Tampoco se apreciaron disfunciones cerebelares. No obstante están descritos algunos casos esporádicos de epilepsia y “myoclonus” (breve shock con espasmos musculares) tanto en R6/1 como en R6/2 (Mangiarini, L. y col., 1996) que también observamos ocasionalmente en alguno de nuestros doble mutantes. El resultado de todas las pruebas reflejaba que las alteraciones motoras observadas eran

específicas del sistema nervioso central. Decidimos iniciar el estudio morfológico del núcleo estriado de nuestro nuevo modelo animal de E.H., ya que es el centro del circuito del control motor de los ganglios basales y es el núcleo más afectado en la E.H.

Implicación del BDNF en la neuropatología de la E.H.

Una de las características que más nos llamó la atención cuando dissecamos los cerebros de los animales doble mutantes fue el tamaño de los ventrículos, mayores que los de los R6/1. Esto denotaba que debía haber una reducción del volumen del núcleo estriado que corroboramos al efectuar los cálculos respecto a los R6/1. En estos últimos no se ha observado muerte celular (Mangiarini, L. y col., 1996) indicándonos que las alteraciones son debidas a una disfunción neuronal. En cambio, en nuestros animales “doble mutantes” esta mayor reducción de volumen representa, además de una disfunción, una degeneración. La disminución del factor protector durante toda la vida del animal podría estar haciéndolos más susceptibles ante la progresión de los efectos tóxicos de la poliglutamina soluble. Si esta hipótesis fuese cierta deberíamos ver una mayor afectación de las neuronas estriatales. Esto se comprobó haciendo marcajes inmunohistoquímicos y observamos efectivamente una pérdida neuronal (que en el R6/1 no hay) y una pérdida de marcaje de las neuronas de proyección DARPP-32 positivas estriatales mucho mayor que en los R6/1 (en estos últimos sólo se observaba una disminución de marcaje de las DARPP-32 ya descrita de acuerdo con la literatura (Bibb, J.A. y col., 2000; van Dellen, A. y col., 2000)).

La fosfoproteína DARPP-32 es un inhibidor de la proteína fosfatasa 1 que se halla presente en las neuronas estriatales de proyección. Cualquier variación en la expresión de esta proteína podría reflejar alguna disfunción, ya que es esencial en la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica (Dluzen, D.E. y col., 1999; Fienberg, A.A. y col., 1998; Svenningsson, P. y col., 2002). La activación de los receptores dopaminérgicos estriatales inhibe la cascada de señalización

Discusión

promovida por la DARPP32, y esto evita que se fosforilen los receptores GluR1 de glutamato (Hakansson, K. y col., 2006), lo que da lugar a una disminución de la respuesta ante la transmisión glutamatérgica (Svenningsson, P. y col., 2000). Todo esto da a entender que esta fosfoproteína es crucial para el correcto funcionamiento del núcleo estriado.

Dentro de las subpoblaciones neuronales estriatales que expresan DARPP32 se observó que degeneraban específicamente las neuronas encefalinérgicas, rasgo común a la degeneración que se observa en humanos (Reiner, A. y col., 1988; Richfield, E.K. y col., 1995). También se observó una disminución de los receptores D₁ y D₂ dopaminérgicos que están localizados principalmente en las neuronas de proyección del núcleo estriado. Estos resultados sugieren una afectación dopaminérgica en los dobles mutantes. Se ha demostrado que las neuronas dopaminérgicas que inervan las neuronas estriatales encefalinérgicas sintetizan BDNF (Aliaga, E. y col., 2000; Canudas, A.M. y col., 2005; Rite, I. y col., 2003) y lo transportan anterógradamente hacia el núcleo estriado a través de las aferencias nigrales (Altar, C.A. y col., 1997; Altar, C.A. y DiStefano, P. S., 1998). Se ha demostrado que en los pacientes humanos hay una reducción de los niveles de BDNF estriatal (Ferrer, I. y col., 2000) y este efecto se reproduce en los ratones R6/2 (Zhang, Y. y col., 2003) y también en nuestros ratones doble mutantes.

Nosotros observamos que junto a la disfunción y muerte de las neuronas encefalinérgicas se detecta a lo largo del tiempo una degeneración retrógrada de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra que las inervan. Esto podría afectar a:

- la cantidad de aporte trófico que recibe el núcleo estriado desde la sustancia nigra *pars compacta* (Canudas, A.M. y col., 2005; Rite, I. y col., 2003)
- la cantidad de la dopamina detectable en el núcleo estriado (Hickey, M.A. y col., 2002; Reynolds, G.P. y col., 1999), rasgo común en pacientes muy avanzados con E.H.(Kish, S.J. y col., 1987).

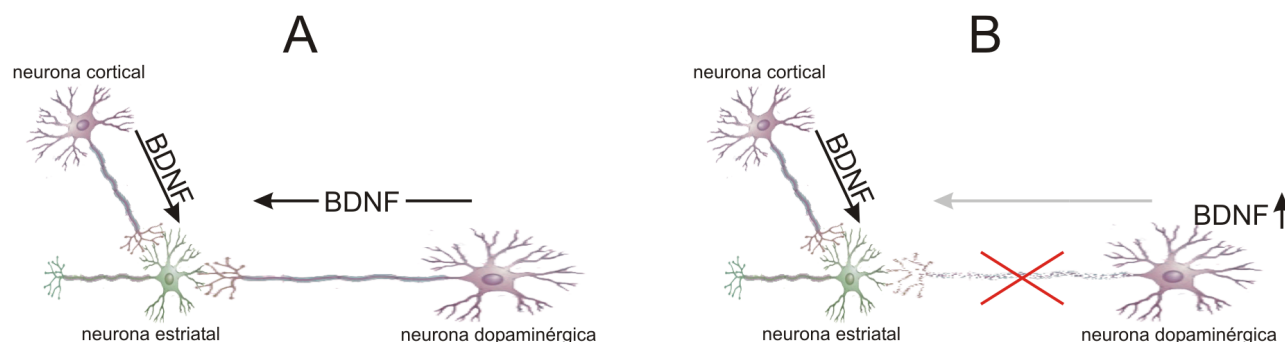


Ilustración 22 Esquema de la degeneración retrógrada de las células dopaminérgicas. A) En los animales controles las neuronas estriatales reciben el aporte trófico normal desde la corteza y la sustancia negra. B) En nuestros animales doble mutantes al degenerar las neuronas encefalinérgicas estriatales observamos una alteración de la vía nigro-estriatal junto a un aumento de BDNF en la sustancia negra pars compacta.

Durante el estudio de la sustancia negra se observó que había una disminución para el ARN mensajero de BDNF en los ratones heterocigotos, pero en cambio, la cantidad de proteína BDNF era muy superior en las sustancias negras pertenecientes a los ratones con huntingtina mutada. Esto era un rasgo indicativo de una acumulación de neurotrofina ya que ésta no podía ser transportada hacia el núcleo estriado, cosa que fue corroborada por la inyección de trazadores neuronales, tanto retrógrados como anterógrados. Los resultados observados son acordes con estudios recientes que proponen que la huntingtina interacciona con proteínas asociadas al transporte vesicular (Charrin, B.C. y col., 2005; Gauthier, L.R. y col., 2004; Humbert, S. y Saudou, F., 2004). Esto podría ser indicativo de una disfunción de las células dopaminérgicas que podría provocar cambios conductuales en los ratones.

Decidimos profundizar el estudio y evaluar la funcionalidad de las neuronas dopaminérgicas midiendo los niveles de dopamina y DOPAC (un metabolito intermediario de la dopamina). Vimos que los niveles de ambas se encontraban disminuidos respecto a los heterocigotos de BDNF. Esto planteaba que hubiera algún mecanismo sinérgico entre la disminución de BDNF y la huntingtina mutada que nos afectase a la funcionalidad de las neuronas dopaminérgicas. Estudios previos describen alteraciones en la función dopaminérgica de los ratones mutantes (“knock-outs” y heterocigotos) para BDNF que causan en estos ratones una actividad hiperkinética ante la

Discusión

administración de fármacos dopaminérgicos (Dluzen, D.E. y col., 2002; Kernie, S.G. y col., 2000; Zhang, Y. y col., 2003), los niveles de dopamina estriatal de los animales heterocigotos para BDNF son muy superiores a los niveles normales, y hasta la fecha, nadie ha sabido dar una explicación del mecanismo que modula ese incremento. En nuestro modelo, los doble mutantes (que al fin y al cabo siguen siendo heterocigotos de BDNF, pero con huntingtina mutada) observamos un comportamiento hipocinético. La hipocinesia detectada en estos animales doble mutantes mediante el campo abierto era compatible tanto con la pérdida de conexión nigro-estriatal observada por la inyección de marcadores retrógrados y anterógrados, como la disminución de receptores D₁ y D₂ estriatales, con lo cual vimos que en las alteraciones motoras de los animales doble mutantes también participaba en ella una disfunción nigral.

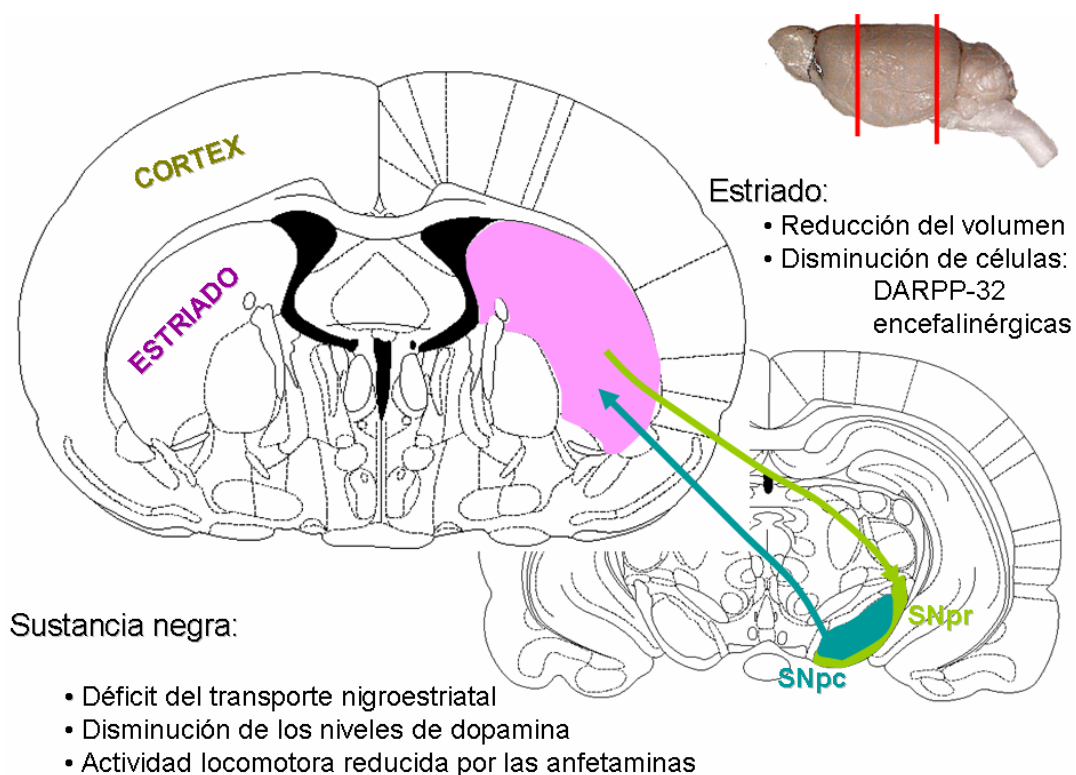


Ilustración 23 Alteraciones principales del núcleo estriado y la sustancia negra en los ratones deficientes de BDNF y con huntingtina mutada.

Una de las características más evidentes de la enfermedad es la aparición de agregados de huntingtina. Los agregados comienzan a estar presentes mucho tiempo antes de detectar los síntomas motores de la enfermedad, por lo cual, se ha propuesto que sea un proceso neurodegenerativo lento con una acumulación gradual donde la mayor toxicidad celular ocurre mientras la huntingtina está en estado soluble (Hodgson, J.G. y col., 1999), ya que se ha demostrado que el agregado no es el propio causante de la muerte (Arrasate, M. y col., 2004; Saudou, F. y col., 1998). Se ha sugerido que la huntingtina mutante inicia toda una serie de cascadas de diferentes eventos en la enfermedad que convergen en la muerte neuronal estriatal (Alberch, J. y col., 2004; Sugars, K.L. y Rubinsztein, D. C., 2003). Algunos autores comparten la idea que cuando se agrega todavía podría causar una mayor toxicidad celular al secuestrar elementos que son importantes para la función y viabilidad celular (Kazantsev, A. y col., 1999; Perez, M.K. y col., 1998), como componentes del proteosoma (Cummings, C.J. y col., 1998), factores de transcripción (McCampbell, A. y col., 2000; Nucifora, F.C., Jr. y col., 2001; Steffan, J.S. y col., 2001) y chaperonas (Jana, N.R. y col., 2000; Levine, M.S. y col., 1999). Por otro lado, la agregación podría ser una respuesta celular simple y rápida para minimizar los efectos tóxicos de la huntingtina soluble (Arrasate, M. y col., 2004) debido a la incapacidad de poder ser degradada eficientemente por parte del proteosoma. Los agregados pueden ubicarse tanto en el neurópilo como intranucleares y suelen estar ubiquitinilados (marcados con ubiquitina para su destrucción en el complejo proteosomal) (Kalchman, M.A. y col., 1996). Nos planteamos analizar en nuestro modelo si la disminución de esta neurotrofina podía afectar al número de agregados observados. En el núcleo estriado no detectamos ninguna variación entre R6/2 y los doble mutantes, pero cuando observamos la sustancia negra, cuantificamos un incremento de los agregados de poliglutaminas no ubiquitinilados en los ratones “doble mutantes”. Esto se podría explicar mediante tres hipótesis a) Debido a un error de ubiquitinilación por una de las ligasas específicas de la sustancia negra pars compacta. b) Una agregación conformacional de los filamentos de huntingtina antes de poder haber

Discusión

sido ubiquitinilados c) Un incremento de la disfunción proteosomal debido a “estímulos oxidativos”.

Recientemente se ha demostrado en experimentos *in vitro* que la agregación de los fragmentos N-terminales de huntingtina mutada está favorecida cuando ocurren procesos de oxidación (Goswami, A. y col., 2006), y que la expresión del exón I de la huntingtina mutada genera niveles anormalmente altos de especies reactivas del oxígeno (Firdaus, W.J. y col., 2006). En la sustancia negra el metabolismo de la dopamina está sujeto a la producción de radicales libres altamente oxidativos. Sabemos que el BDNF y otros factores neurotróficos también incrementan enzimas antioxidantes y protegen las neuronas de la acción de los peróxidos (Mattson, M.P. y col., 1995), con lo cual una disminución de este factor protector podría en parte desproteger a las neuronas dopaminérgicas. También está establecido que la vía ubiquitina-proteosoma juega un papel central en el procesado para la degradación de proteínas (Chung, K.K. y col., 2001), una saturación (como se ha demostrado en los ratones HD94, modelos condicionales de E.H. (Martin-Aparicio, E. y col., 2001)) nos provocaría una acumulación de proteínas tóxicas. Hay que tener presente que hasta un 30% de las proteínas “normales” recién sintetizadas son rápidamente enviadas al complejo proteosomal para su degradación, llevando a cabo lo que sería un “control de calidad” de la maquinaria celular (Schubert, U. y col., 2000; Wu, J.C. y col., 2006). El hecho de tener el proteosoma saturado nos interferiría con las rutas de degradación proteica (Bence, N.F. y col., 2001; Berke, S.J. y Paulson, H. L., 2003) y incrementaría el “pool” de proteínas anómalas que podrían interferir con las funciones celulares jugando un papel muy relevante en cuanto a la susceptibilidad de poder sufrir disfunciones que “debiliten” estas neuronas dopaminérgicas. También se ha observado que repetidas exposiciones de inhibidores de proteosoma provocan una degeneración nigral que incluso puede usarse como modelo progresivo de enfermedad de Parkinson (McNaught, K.S. y col., 2004), nótese sin ir más lejos, que en la sustancia negra pars compacta la alteración de la parkina, una E3 ligasa proteosomal es suficiente como para desencadenar la degeneración que se

observa en la enfermedad de Parkinson. Esto suscita que en este núcleo, las alteraciones de la vía de degradación del proteosoma ejercen un papel clave para la correcta función específica de estas neuronas dopaminérgicas. Así el incremento de agregados observado en nuestros doble mutantes y la naturaleza de la síntesis de la dopamina junto con la disminución de BDNF podría explicar en parte la disfunción neuronal específica de la sustancia negra que observamos en nuestro modelo.

Los enfermos de Huntington tienen alteraciones de metabolismo energético que acarrear un estrés celular. Se sabe que tienen una disminución de la neurotrofina BDNF (Ferrer, I. y col., 2000) y en nuestro modelo murino de enfermedad hemos determinado las alteraciones que ocurren a nivel celular debido a una disminución de la generación propia de esta neurotrofina. Estudios recientes muestran una capacidad para el transporte vesicular específico de esta neurotrofina reducida (Gauthier, L.R. y col., 2004), con lo cuál el núcleo estriado se queda sin parte del suministro de BDNF que debería recibir tanto del cortex como de la sustancia negra. Además otros estudios acuñan el BDNF como la neurotrofina más capaz y que mejor protege las neuronas estriatales (Perez-Navarro, E. y col., 1999a); (Perez-Navarro, E. y col., 2000b). Esto suscita pensar que el núcleo estriado de un enfermo de Huntington tiene un menor aporte trófico. Quizá ese mismo núcleo estriado sin la debida protección por parte del BDNF no pueda responder adecuadamente ante determinados niveles de estrés, vía excitotoxicidad y depleción energética, pudiendo participar todo el conjunto en las causas de la degeneración estriatal selectiva que cursan los pacientes.

Visto el efecto del BDNF endógeno, el siguiente paso fue probar en estos dobles mutantes la administración exógena de BDNF para evaluar si podría ejercer algún efecto positivo frente a la rápida progresión de la enfermedad observada. Para este fin se escogieron ratones de 14 semanas en los dobles mutantes, que es cuando empieza a observarse la degeneración, y se les administró BDNF a razón de 4,5µg por día durante 1 semana. Este tratamiento incrementó un 127% el número de neuronas estriatales encefalina positivas respecto los ratones doble mutantes tratados con suero salino. No obstante, este tratamiento no afectó al número de neuronas Sustancia-P positivas. Esta

Discusión

especificidad de acción en nuestros modelos doble mutantes está de acuerdo con los estudios previos utilizando ratones R6/2 en los cuales se detectó una disminución de los niveles de BDNF (Bibb, J.A. y col., 2000) y junto a ella una reducción de un 50% de ARNm para encefalinas sin mostrar variaciones en los niveles de expresión para sustancia P (Zhang, Y. y col., 2003).

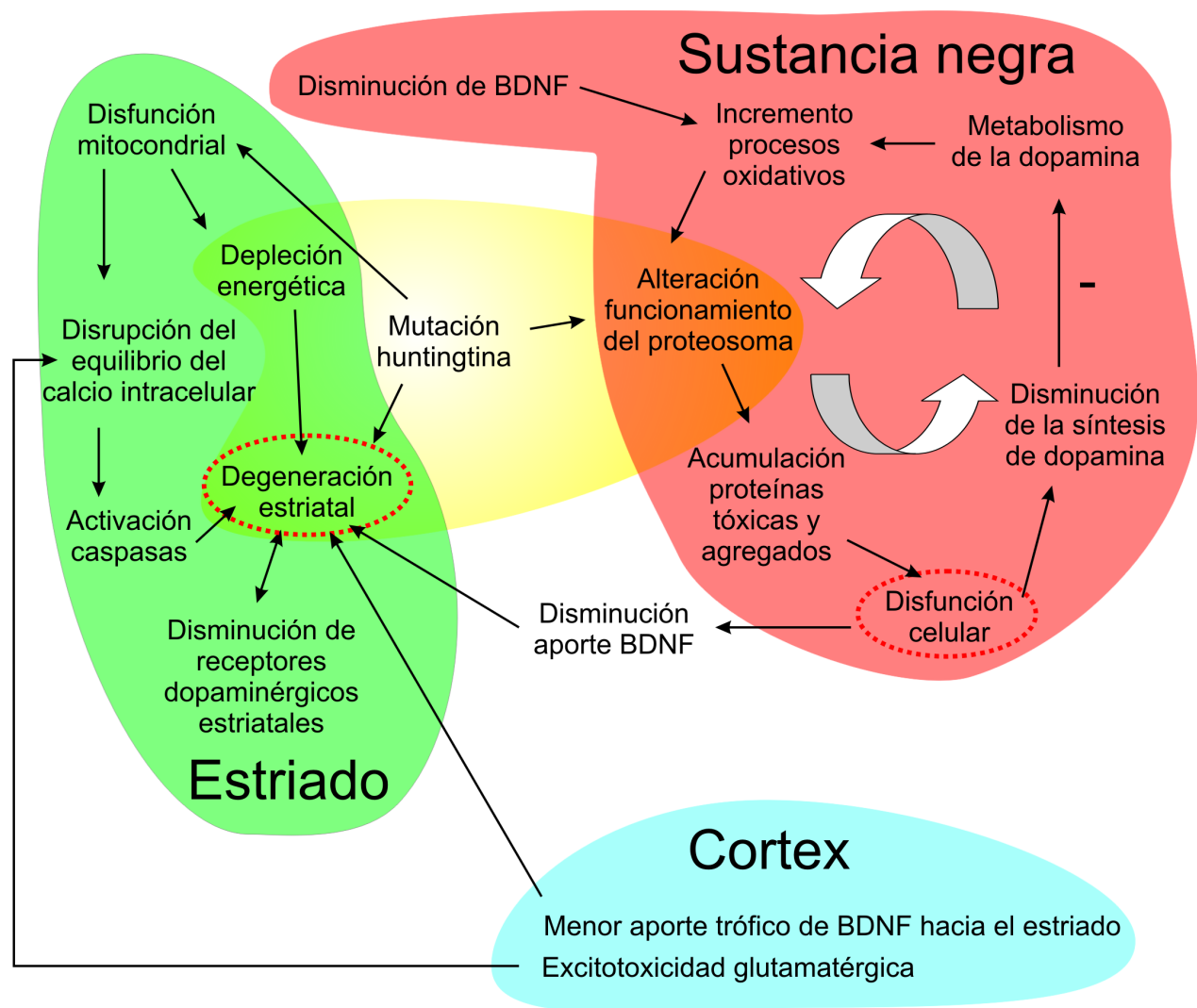


Ilustración 24 Relación de eventos que explicaría el agravamiento de las alteraciones neuropatológicas inducidas por el déficit de BDNF junto a la huntingtina mutada. Nótese que la causa principal de la enfermedad es la mutación de la huntingtina.

2.- Estudio de la terapia farmacológica por administración oral de la Cisteamina en animales modelo de la enfermedad de Huntington.

Habiendo determinado la importancia de los factores neuroprotectores en la progresión de la enfermedad, otra vía de enfoque paralela a la administración exógena de BDNF fue la administración farmacológica de sustancias que nos elevaran los niveles endógenos de BDNF.

El fármaco Cisteamina, actúa como inhibidor de las transglutaminasas y en la actualidad se utiliza en humanos para el tratamiento de la cistinosis (Gahl, W.A. y col., 2002; Kleta, R. y col., 2004). Se ha suscitado pedir su empleo en el tratamiento paliativo para la enfermedad de Huntington, ya que la cisteamina incrementa la transcripción genética para las *heat shock proteins (HSP)*, enzimas que previenen la agregación, facilitan la ubiquitinización y degradación de proteínas anormales y también es capaz de incrementar los niveles endógenos de BDNF (Bonini, N.M., 2002; Muchowski, P.J. y Wacker, J. L., 2005; Opal, P. y Zoghbi, H. Y., 2002). Todo esto hace que este fármaco sea el candidato ideal para probar en nuestros ratones doble mutantes para observar si evita la progresión de las alteraciones que ya hemos descrito.

Como ya he mencionado en la introducción, las transglutaminasas pueden usar la huntingtina como sustrato para poder agregarla entre sí (Kahlem, P. y col., 1998a; Zainelli, G.M. y col., 2005), con lo cual son un mecanismo adicional para la formación de agregados de huntingtina (Kahlem, P. y col., 1998b). También se ha observado un incremento de la actividad transglutaminasa en los cerebros de pacientes con E.H. (Karpuj, M.V. y col., 1999), además se ha observado que ratones sin transglutaminasa-2 y modelos de E.H. tratados con cisteamina tienen una menor muerte neuronal y una mejora de la supervivencia y del comportamiento motor (Bailey, C.D. y Johnson, G. V., 2005; Dedeoglu, A. y col., 2002; Karpuj, M.V. y col., 2002; Wang, X. y col., 2005).

Nosotros nos centramos en determinar si las transglutaminasas (que sabemos que en los enfermos de Huntington están aumentadas) ejercen algún papel en la liberación de BDNF. De hecho algunos investigadores en la década de los 80 ya pensaron en el papel inhibidor de las transglutaminasas en la secreción o inhibición de diversas hormonas y neurotransmisores (Bungay,

Discusión

P.J. y col., 1984; Gobbi, M. y col., 1996; Pastuszko, A. y col., 1986). Para este fin inducimos una sobreexpresión de transglutaminasas y observamos como el BDNF en lugar de ser liberado permanecía en vesículas dentro del aparato de Golgi. Esto nos concluía que un incremento de transglutaminasas repercutía en una inhibición del procesamiento del BDNF.

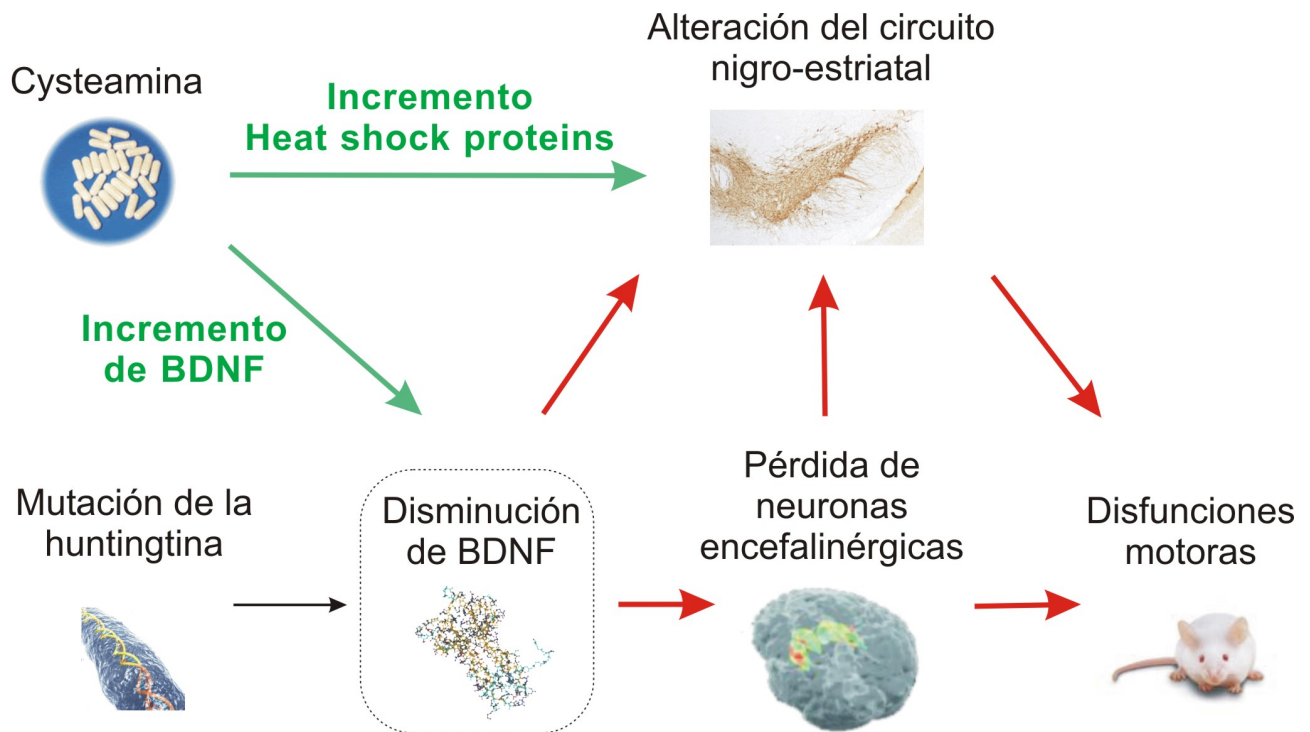


Ilustración 25 En nuestro modelo murino se ha observado un aumento de las disfunciones motoras con agravamiento de la neuropatología debido a la disminución del factor neuroprotector BDNF. El uso de una terapia farmacológica con la Cisteamina podría tratar de restituir las alteraciones observadas al incrementar la liberación de BDNF y la transcripción génica de las heat shock proteins, enzimas que previenen la agregación y facilitan la ubiquilación y degradación de proteínas anormales. Las flechas rojas significan los efectos negativos o dañinos. Las flechas verdes indican los efectos positivos.

Otro de los efectos beneficiosos de la cisteamina que hemos comentado es el de incrementar los niveles de las HSP. Hemos determinado que una de esas proteínas, la HSJ1b es capaz de incrementar la liberación del BDNF vía secreción desde el aparato de Golgi, y esta secreción además pueden ser detectada en sangre, liberación que se puede bloquear usando ARN de interferencia para el HSJ1, demostrando que la capacidad de la cisteamina para incrementar la salida del BDNF va mediada por la HSJ1b.

La administración de cisteamina diariamente produce una liberación de BDNF durante un pico agudo de tiempo. Realizando el tratamiento durante una semana en los ratones tuvimos un incremento en los niveles de BDNF en los cuatro genotipos. Sabiendo que el incremento de BDNF vía administración exógena cursaba en nuestros doble mutantes con un incremento del fenotipo encefalinérgico decidimos determinar si el aumento de BDNF endógeno producido gracias a la administración de la cisteamina promovía también esta capacidad. Para eso efectuamos administraciones orales en ratones doble mutantes de 16 semanas. Determinamos los niveles de ARN mensajero para encefalinas empleando la técnica de hibridación in situ y corroboramos esa recuperación. Una vez más, el tratamiento no afectaba a las neuronas sustancia P positivas.

En cambio, la disminución de la proteína DARPP32 en animales con huntingtina mutante se detecta a edades tardías (van Dellen, A. y col., 2000), por eso decidimos evaluar el efecto en ratones de 29 semanas de vida. La administración con las mismas dosis diarias semanales fueron capaces de frenar la disminución de DARPP32 en los animales R6/1. Dicho de otro modo, una sobreproducción de BDNF tuvo efectos positivos ante la degeneración de estas células. Desafortunadamente, en los modelos doble mutantes, no se observó la recuperación del marcaje DARPP32. El hecho que la administración del fármaco tuviera efectos positivos frente a la pérdida del fenotipo encefalinérgico en estos ratones a una edad temprana, y no se observara mejora sobre el fenotipo DARPP-32, el cual la administración del fármaco fue a una edad más tardía, podría indicarnos que la administración de cisteamina sólo pudiese proteger frente la progresión de la enfermedad cuando ésta todavía es leve durante las fases iniciales, y no en fases donde la enfermedad es muy severa como en los doble mutantes a las 29 semanas.

Los resultados nos demuestran que la cisteamina, precursora de la cistamina, es eficiente incrementando los niveles de BDNF. Además, para modelos de ratones knock-in y otros donde acaece una reducción de BDNF, los niveles de la neurotrofina se pueden medir en sangre, pudiendo

Discusión

utilizarse como un biomarcador de la enfermedad o de la eficiencia de la dosis del fármaco acorde con la progresión de ésta.

3.- Estudio de la neuroprotección mediante terapia celular con células madre neurales modificadas para secretar el factor neurotrófico GDNF en modelos excitotóxicos para la enfermedad de Huntington.

Después de observar como la administración exógena de BDNF podía revertir la pérdida del fenotipo encefalina positivo de las subpoblaciones neuronales estriatales nos planteamos en esta segunda fase de la tesis la administración de factores protectores vía implante de células madre modificadas genéticamente para sobreexpresarlos. Desgraciadamente las células madre que expresan mucho BDNF, independientemente del tipo que sean, ratón o rata, y de la zona donde se han aislado, cerebelo o primordio estriatal, cuando se tratan de diferenciar *in vitro* acaban muriendo por mecanismos que se desconocen (observaciones personales). Por ello, escogimos la sobreexpresión de GDNF por no presentar estos problemas, dado que este factor trófico también tiene una buena capacidad neuroprotectora (Alberch, J. y col., 2002; Clavreul, A. y col., 2006; Kells, A.P. y col., 2004; Perez-Navarro, E. y col., 1996; Perez-Navarro, E. y col., 1999b), presentando efectos positivos en el núcleo estriado y en la sustancia negra aunque el efecto protector sea más potente en esta última (Bowenkamp, K.E. y col., 1997; Choi-Lundberg, D.L. y col., 1997; Gash, D.M. y col., 1996; Kearns, C.M. y Gash, D. M., 1995).

Tratar de utilizar la terapia celular en animales transgénicos plantea un dilema: efectuar una inoculación de células a edad adulta cuando se manifiestan los síntomas de la enfermedad, con el riesgo de que el sistema inmunitario destruya nuestras células o bien efectuar operaciones a edad postnatal corta, cuando el sistema inmunitario no está totalmente desarrollado. A partir de este punto se puede plantear otro dilema; usar animales con una rápida progresión de la enfermedad para poder observar los efectos neuroprotectores de nuestras células cuando aún estimamos que éstas se

encuentren en buen estado, a expensas de que la rápida progresión de la enfermedad haga mucho más difícil la neuroprotección. O bien usar animales de progresión lenta, que no cursan con muerte neuronal, lo cual hace más difícil evaluar el efecto protector, a expensas de que además, no sobreviva ninguna célula trasplantada en el momento adecuado. Ante estos problemas optamos por utilizar ratones *nude* atímicos, que no tienen completamente desarrollado el sistema inmunitario y les efectuamos lesiones excitotóxicas. Esto nos proporcionó un modelo de E.H. en ratones que deberían tolerar mucho mejor nuestras células, y además nos homogeneizó mucho la simulación de la enfermedad.

Cuando se efectúan lesiones excitotóxicas en el núcleo estriado, los receptores c-RET y GDNF α del GDNF se sobreexpresan lo que sugiere que éste podría estar ejerciendo algún efecto protector endógeno (Araujo, D.M. y Hilt, D. C., 1997; Marco, S. y col., 2002a; Perez-Navarro, E. y col., 1996; Perez-Navarro, E. y col., 1999b). De hecho, el GDNF se ha propuesto como otro candidato para su uso terapéutico en la E.H. debido a su alta expresión en el núcleo estriado (Airaksinen, M.S. y Saarma, M., 2002; Alberch, J. y col., 2004; Enomoto, H., 2005).

Estudios recientes plantean el uso de factores neuroprotectores como BDNF y GDNF para rescatar a las células de la degeneración (Sun, M. y col., 2005) y a su vez incrementar la proliferación de los precursores neuronales de la capa subventricular (Torp, R. y col., 2006). En nuestro grupo hay trabajos anteriores que demuestran que la administración de GDNF intraestriatal utilizando fibroblastos, protege las neuronas estriatales calbindina positivas (Perez-Navarro, E. y col., 1996; Perez-Navarro, E. y col., 1999b). Desgraciadamente el uso de fibroblastos está prácticamente supeditado a correr el riesgo de que desarrollen tumores. Buscamos la alternativa, empleando células madre neurales creadas por investigadores de nuestro grupo, que sobreexpresan GDNF (Akerud, P. y col., 2001). Las modificamos genéticamente infectadolas mediante virus con un plásmido para la expresión de la proteína fluorescente verde GFP y la enzima luciferasa. Este método fue una sustancial mejora respecto a los métodos de seguimiento celular empleados en los

Discusión

trabajos anteriores de trasplantes de células intracerebrales, ya que uno de los problemas principales en los trasplantes celulares es la pérdida de la capacidad de rastreo de las células transplantadas, teniendo que sacrificar a los animales para comprobar el estado de las células.

Con el método que hemos desarrollado podemos tener la certeza de localizar las células transplantadas de una forma no invasiva sin necesidad de matar el animal, con lo que se puede hacer un seguimiento a lo largo del tiempo. Además la técnica tiene la ventaja de poder estimar el número de células a lo largo del tiempo, cosa que con la técnica de la PCR frente al GFP no es posible.

Cuando trasplantamos las células que liberan GDNF, observamos una neuroprotección al detectar una mayor supervivencia de neuronas estriatales a los que recibieron células control. Con el test conductual de las rotaciones inducidas por anfetaminas detectamos un menor comportamiento rotacional demostrando que el GDNF es un factor protector estriatal que además permite una ligera



Ilustración 26 Esquema del método de detección celular mediante la expresión de luz. Mediante tres sencillos pasos se puede comprobar la presencia de las células transplantadas sin necesidad de sacrificar el animal. 1) Implante de células intracerebral. 2) Anestesia e inoculación del sustrato, la luciferina y colocación del animal dentro de la caja oscura. 3) Captación mediante la cámara de alta sensibilidad de la luz emitida y posterior estimación de la cantidad de células.

recuperación motora, mejoría que también se ha advertido usando este factor trófico en otros modelos (Sajadi, A. y col., 2005). La protección de este factor no es tan potente como el BDNF a nivel estriatal, pero el GDNF inyectado en el núcleo estriado es transportado retrógradamente hacia la sustancia negra protegiendola también (Akerud, P. y col., 2001; Mufson, E.J. y col., 1994; Mufson, E.J. y col., 1996), lo que podría contribuir a una mejora conductual en la E.H.. Se conoce que dentro de la circuiteria neuronal las neuronas que no establecen las sinapsis adecuadamente y no reciben la señalización adecuada acaban presentando disfunciones, degenerando y muriendo (Oppenheim, R.W., 1991). Dentro del contexto de la enfermedad de Huntington tenemos una degeneración primaria del núcleo estriado y luego una disfunción de la sustancia negra. Aquí el GDNF puede estar protegiendo ambas poblaciones neuronales a la vez, por lo que no debe descartarse en cualquier planteamiento de terapia celular, quizás no como factor único, pero si combinado con otros factores protectores.

4.- Estudio de la terapia celular por sustitución de las neuronas estriatales muertas en modelos excitotóxicos de la E.H. implantando células madre neurales.

La siguiente posibilidad fue transplantar células madre parcialmente diferenciadas para una terapia celular substitutiva propiamente dicha. Aquí la idea no es el uso de las células como bombas de secreción de factores neurotróficos como hemos usado anteriormente, sino usar unas células madre para suplantar las neuronas muertas pudiendo restablecer una recuperación funcional. Se ha demostrado, que éste depende en mayor medida del número de células que mantengan el fenotipo adecuado *in vivo*, y no tanto del número total de células que sobrevivan (Brundin, P. y Bjorklund, A., 1998; Wang, X. y col., 2004). Entonces parece necesario, por lo tanto, un proceso previo de diferenciación *in vitro* de las células antes del transplante para asegurar la eficacia de una terapia de sustitución celular (Bjorklund, A. y Lindvall, O., 2000; Donovan, P.J. y Gearhart, J., 2001a; Donovan, P.J. y Gearhart, J., 2001b; Temple, S., 2001). Nuestro objetivo era conseguir que

Discusión

desarrollasen un fenotipo GABAérgico, y que lo mantuvieran una vez trasplantadas dentro del cerebro del huesped.

Trabajar con líneas inmortalizadas de células madre neurales nos ahorro el problema de dirigir las células más indiferenciadas hacia la especificación de células de la capa germinal del ectodermo para generar progenitores neurales y luego convertirlos en neuronas, dotadas del fenotipo neurotransmisor adecuado. Así trabajamos directamente con una línea inmortalizada a partir de células aisladas de la eminencia ganglionar lateral, primordio del núcleo estriado, las células ST14A. Estas células han sido utilizadas en numerosos estudios sobre diferenciación *in vitro* (Cattaneo, E. y col., 1996; Conti, L. y col., 2001; Weinelt, S. y col., 2003) y también usadas como vehículos de terapia génica (Barresi et al., 2003; Benedetti et al., 2000; Corti et al., 1996; Torchiana et al., 1998) trasplantadas *in vivo* (Lundberg, C. y col., 1996; Lundberg, C. y col., 1997). No obstante el mismo protocolo de diferenciación las conduce a una muerte en el plazo de dos o tres días.

Como punto de partida debimos rediseñar las condiciones de cultivo de las células ST14A para desarrollar un procedimiento de diferenciación específico *in vitro* con el cual fuese posible inducir una diferenciación completa y funcional a la vez que garantizar una supervivencia celular aceptable. El objetivo era poder transplantar células con el máximo grado de diferenciación pero con buenas expectativas de supervivencia *in vivo*. Con el fin de encontrar un equilibrio entre supervivencia y diferenciación, hemos ensayado toda una serie de estrategias con nuestros cultivos. Hemos conseguido finalmente ese equilibrio con la adición de suero a la concentración del 0,5% en el medio mínimo N2 suplementado con otros factores que detallamos más adelante. Si disminuimos el suero, las células adquieren una diferenciación morfológica más evidente, pero su supervivencia es muy pobre. Otros trabajos utilizan de la misma forma medios con bajas concentraciones de suero para la diferenciación de líneas celulares (Rubio, F. y col., 1999). En cambio si aumentamos la

proporción de suero, las células viven mucho más tiempo pero se hace imposible promover su diferenciación.

Los astrocitos promueven la supervivencia y la diferenciación o maduración neuronal de las células madre (Hall, A.C. y col., 2003; Song, H. y col., 2002; Wagner, J. y col., 1999b; Wagner, J. y col., 1999a) pero nuestros experimentos con medios condicionados o con cocultivos de astrocitos del núcleo estriado neonatal no conseguimos mejorar la supervivencia ni promover la diferenciación de las células ST14A. Esto sugiere que otros factores deben ser necesarios para la maduración específica hacia el fenotipo GABAérgico.

La adición del ácido retinoico (RA) en nuestros cultivos produjo dos efectos evidentes. Un aumento del número de células en cultivo, mediante la inhibición de la muerte celular y una promoción del fenotipo neuronal maduro. Resultados acordes con los efectos descritos del RA en cultivos de diferentes tipos de células madre (Henion, P.D. y Weston, J. A., 1994; Kornyei, Z. y col., 1998). Se ha descrito como el tratamiento con RA de progenitores neuronales derivados de embriones de ratón en el estadio embrionario E9 incrementan la expresión de NeuN a partir del quinto día en cultivo (Herberth, B. y col., 2002). Se sabe que los retinoides juegan un papel muy importante en el desarrollo temprano del sistema nervioso (Maden, M. y Holder, N., 1991); (Ross, S.A. y col., 2000), aunque también podrían ser importantes para el desarrollo más avanzado del telencéfalo, o incluso en la etapa adulta (Zetterstrom, R.H. y col., 1999). Además, se ha establecido una estrecha relación entre los retinoides y el desarrollo específico del núcleo estriado (Toresson, H. y col., 1999). No obstante trabajos previos muestran el efecto de inducción neuronal del RA, pero describen la necesidad de tratamientos posteriores para conseguir la maduración hacia fenotipos concretos (Encinas, M. y col., 2000; Takahashi, J. y col., 1999) como el GABAérgico.

La adición de neurotrofinas BDNF, NT-3 y NT4/5 promueve la supervivencia y la diferenciación de las neuronas estriatales de E17 hacia el fenotipo GABAérgico y calbindina positivo (Ventimiglia, R. y col., 1995), sin embargo parece que su acción sobre los progenitores

Discusión

neuronales depende en gran medida del estadio de desarrollo de esas células ya que los precursores estriatales nestina-positivos de un cultivo primario estriatal (Gavalda, N. y col., 2004) o hipocampal (Vicario-Abejon, C. y col., 2000) no parecen responder a las neurotrofinas. Las células ST14A derivan de progenitores estriatales a E14 y aunque expresan los receptores para las neurotrofinas, tanto en condiciones proliferantes como favorables a la diferenciación (Cattaneo, E. y Conti, L., 1998), no responden a la acción de los factores tróficos en condiciones basales o después del tratamiento con RA.

Otro de los fenómenos que han sido implicados en la adquisición del fenotipo GABAérgico es la actividad sináptica. Por este motivo examinamos el efecto que tendría sobre las células ST14A una despolarización inducida por KCl. La exposición a concentraciones despolarizantes de KCl induce un fenotipo GABAérgico completo y funcional en nuestras células. El número de células GABAérgicas se incrementa hasta un 74% del total de células en cultivo, porcentaje muy similar al que se obtiene a partir de un cultivo primario del propio núcleo estriado (Gavalda, N. y col., 2004; Mizuno, K. y col., 1994). El fenotipo adquirido cumple con todos los parámetros que definen a una célula GABAérgica. Las células expresan GAD, el enzima sintetizador de GABA, contienen grandes cantidades de este neurotransmisor en su interior y expresan el enzima que lo empaqueta en vesículas, el v-GAT. Además, son capaces de recaptar GABA del medio y de liberarlo en respuesta a un estímulo despolarizante de una manera dependiente de calcio. Estos resultados sugieren una estrecha relación entre la actividad sináptica y la adquisición del fenotipo GABAérgico. Esto concuerda con varios trabajos en los que se ha estudiado el efecto de la despolarización y la entrada de calcio sobre la diferenciación de varios tipos de células neuronales (Spitzer, N.C. y col., 2000) o no-neuronales (Berridge, M.J. y col., 1998). En concreto, se ha descrito como la frecuencia de los picos de calcio podría codificar la adquisición del fenotipo GABAérgico en precursores estriatales de ratón (Ciccolini, F. y col., 2003) o precursores de médula espinal de *Xenopus* (Gu, X. y Spitzer, N. C., 1995; Spitzer, N.C. y col., 1993).

Es interesante observar como el crecimiento neurítico y el efecto anti-mitótico se dan solamente en aquellas células tratadas previamente con RA. La exposición al RA no sólo incrementa la expresión del marcador neuronal NeuN sino que le confiere a la célula la capacidad de responder a la estimulación por KCl activando ciertos procesos internos que conducen a la formación de neuritas y a la interrupción del ciclo celular. Desconocemos, por el momento, la naturaleza de estos mecanismos intracelulares, aunque sabemos que puede estar implicada la señalización por calcio intracelular.

Una vez caracterizado el grado de diferenciación alcanzado por las células *in vitro* bajo el protocolo que habíamos desarrollado, proseguimos a examinar el grado de integración y la estabilidad de fenotipo que tendrían estas células *in vivo*, tras su transplante en un cerebro de rata adulta. No observamos en ningún caso la aparición de fenotipos gliales, contrariamente a lo descrito en los trasplantes de células ST14A indiferenciadas, donde la mayor parte de células detectadas son de tipo glial (Cattaneo, E. y col., 1994; Lundberg, C. y col., 1997). Además, parecieron gozar de un buen grado de diferenciación e integración, como lo demuestra el desarrollo de una morfología madura con largos procesos neuríticos y la presencia de vesículas sinápticas en dichos procesos o alrededor de ellos.

Por otro lado resulta sorprendente que no se observen diferencias entre las células transplantadas en un núcleo estriado intacto respecto de uno lesionado, a diferencia de lo descrito en otros trabajos (Doering, L.C. y Snyder, E. Y., 2000; Isacson, O. y col., 1984). Un entorno lesionado ofrece un ambiente muy diferente al de un entorno intacto, por la secreción de factores tróficos, citoquinas, y por la presencia de astrocitos reactivos y microglía (Rossi, F. y Cattaneo, E., 2002; Snyder, E.Y. y col., 1997; Sotelo, C. y Alvarado-Mallart, R. M., 1991). Sin embargo, se sabe que cuanto más avanzado está el proceso de desarrollo de un progenitor, más restringido es su potencial y menos capacidad tienen de responder a señales exógenas (Edlund, T. y Jessell, T. M., 1999). Nuestras células transplantadas parecen tener un grado de diferenciación suficientemente

Discusión

restringido que las hace insensibles a las señales gliogénicas o neurogénicas de un entorno lesionado.

El trasplante de células GABAérgicas consigue evitar parcialmente en algunos animales la aparición del comportamiento rotacional asimétrico causado por la lesión excitotóxica en algunos animales transplantados. Esto indica que, al menos en estos animales, algunas células GABAérgicas han restablecido la funcionalidad de algunos de los circuitos que integran los ganglios basales. De hecho, hemos detectado marcadores de contactos y vesículas sinápticas como sinapsina, sinaptotagmina en nuestras células transplantadas, lo que denota una buena integración dentro del tejido del huesped. Debido a la proximidad del *globus pallidus* con el núcleo estriado, es probable que las células transplantadas consigan secretar GABA en el *globus pallidus*, como ocurre en algunos de los trasplantes de células fetales realizados en modelos animales (Bjorklund, A. y Lindvall, O., 2000; Dunnett, S.B., 1995; Nakao, N. y col., 1999).

Hemos conseguido desarrollar un protocolo que permite que a partir de cultivos de precursores estriatales ST14A se puedan generar neuronas de tipo GABAérgico maduro y funcional que después de trasplantarlas in vivo mantengan el fenotipo GABAérgico estable siendo capaces de elaborar procesos neuríticos asociados a posibles contactos sinápticos.

CONCLUSIONES



V

Pág. 179

V.- CONCLUSIONES

1.- El BDNF modula la aparición de los déficits motores más tempranos y severos en los ratones mutantes para la huntingtina.

2.- La disfunción y muerte de la subpoblación encefalinérgica estriatal inducida por la huntingtina mutada es regulada por los niveles de BDNF

3.- La interacción de la huntingtina mutada con la disminución de BDNF produce una disfunción de las neuronas dopaminérgicas que abarca desde la alteración de la síntesis de dopamina hasta el transporte axonal.

4.- El efecto neuroprotector de la cisteamina es mediado por un aumento de los niveles de BDNF, siendo este fármaco un candidato para la terapia de la E.H.

Conclusiones

5.- La implantación de células madre neurales modificadas genéticamente para expresar GDNF es viable *in vivo*, demostrando ser efectiva en la protección de las neuronas estriatales en modelos excitotóxicos para la enfermedad de Huntington. Su detección luminométrica no-invasiva *in vivo* ha sido un método extremadamente útil para seguir la evolución de los trasplantes celulares intracerebrales.

6.- El ácido retinoico promueve la supervivencia de las células madre neurales en cultivo y les induce un fenotipo neuronal.

7.- La inducción de la actividad sináptica mediante la despolarización por KCl promueve la diferenciación hacia un fenotipo GABAérgico neuronal maduro y funcional en un alto porcentaje de las células en cultivo.

8.- Las células pre-diferenciadas mantienen su fenotipo neuronal GABAérgico después de su trasplante en el núcleo estriado adulto y muestran una buena integración en el tejido donde elaboran procesos neuríticos de naturaleza GABAérgica.

BIBLIOGRAFÍA

VI

Pág. 183

Bibliografia

- Aberg M.A., Aberg N.D., Hedbacker H., Oscarsson J., Eriksson P.S. (2000) Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J.Neurosci.* **20**, 2896-2903.
- Aboody K.S., Brown A., Rainov N.G., Bower K.A., Liu S., Yang W., Small J.E., Herrlinger U., Ourednik V., Black P.M., Breakefield X.O., Snyder E.Y. (2000) Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **97**, 12846-12851.
- Adler R., Landa K.B., Manthorpe M., Varon S. (1979) Cholinergic neuronotrophic factors: intraocular distribution of trophic activity for ciliary neurons. *Science* **204**, 1434-1436.
- Airaksinen M.S., Saarma M. (2002) The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat.Rev Neurosci.* **3**, 383-394.
- Akerud P., Alberch J., Eketjall S., Wagner J., Arenas E. (1999) Differential effects of glial cell line-derived neurotrophic factor and neurturin on developing and adult substantia nigra dopaminergic neurons. *J.Neurochem.* **73**, 70-78.
- Akerud P., Canals J.M., Snyder E.Y., Arenas E. (2001) Neuroprotection through delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor by neural stem cells in a mouse model of Parkinson's disease. *J.Neurosci.* **21**, 8108-8118.
- Akerud P., Holm P.C., Castelo-Branco G., Sousa K., Rodriguez F.J., Arenas E. (2002) Persephin-overexpressing neural stem cells regulate the function of nigral dopaminergic neurons and prevent their degeneration in a model of Parkinson's disease. *Mol.Cell Neurosci.* **21**, 205-222.
- Alberch J. (1997) Neuroprotective effect of neurotrophic factors in experimental models of neurodegenerative disorders. *Methods Find.Exp.Clin.Pharmacol* **19 Suppl A**, 63-64.
- Alberch J., Perez-Navarro E., Canals J.M. (2002) Neuroprotection by neurotrophins and GDNF family members in the excitotoxic model of Huntington's disease. *Brain Res.Bull.* **57**, 817-822.
- Alberch J., Perez-Navarro E., Canals J.M. (2004) Neurotrophic factors in Huntington's disease. *Prog.Brain Res.* **146**, 195-229.
- Albin R.L., Qin Y., Young A.B., Penney J.B., Chesselet M.F. (1991) Preproenkephalin messenger RNA-containing neurons in striatum of patients with symptomatic and presymptomatic Huntington's disease: an in situ hybridization study. *Ann.Neurol.* **30**, 542-549.
- Alexi T., Borlongan C.V., Faull R.L., Williams C.E., Clark R.G., Gluckman P.D., Hughes P.E. (2000) Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases. *Prog.Neurobiol.* **60**, 409-470.
- Alexi T., Hughes P.E., Faull R.L., Williams C.E. (1998) 3-Nitropropionic acid's lethal triplet: cooperative pathways of neurodegeneration. *Neuroreport* **9**, R57-R64.

Bibliografía

- Alexi T., Venero J.L., Hefti F. (1997) Protective effects of neurotrophin-4/5 and transforming growth factor- α on striatal neuronal phenotypic degeneration after excitotoxic lesioning with quinolinic acid. *Neuroscience* **78**, 73-86.
- Aliaga E., Carcamo C., Abarca J., Tapia-Arancibia L., Bustos G. (2000) Transient increase of brain derived neurotrophic factor mRNA expression in substantia nigra reticulata after partial lesion of the nigrostriatal dopaminergic pathway. *Brain Res.Mol.Brain Res.* **79**, 150-155.
- Altar C.A., Boylan C.B., Fritsche M., Jones B.E., Jackson C., Wiegand S.J., Lindsay R.M., Hyman C. (1994) Efficacy of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on neurochemical and behavioral deficits associated with partial nigrostriatal dopamine lesions. *J.Neurochem.* **63**, 1021-1032.
- Altar C.A., Cai N., Bliven T., Juhasz M., Conner J.M., Acheson A.L., Lindsay R.M., Wiegand S.J. (1997) Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature* **389**, 856-860.
- Altar C.A., DiStefano P.S. (1998) Neurotrophin trafficking by anterograde transport. *Trends Neurosci.* **21**, 433-437.
- Altherr M.R., Wasmuth J.J., Seldin M.F., Nadeau J.H., Baehr W., Pittler S.J. (1992) Chromosome mapping of the rod photoreceptor cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene in mouse and human: tight linkage to the Huntington disease region (4p16.3). *Genomics* **12**, 750-754.
- Alvarez-Buylla A., Seri B., Doetsch F. (2002) Identification of neural stem cells in the adult vertebrate brain. *Brain Res.Bull.* **57**, 751-758.
- Andrew S.E., Goldberg Y.P., Kremer B., Telenius H., Theilmann J., Adam S., Starr E., Squitieri F., Lin B., Kalchman M.A., . (1993) The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat.Genet.* **4**, 398-403.
- Antonini A., Leenders K.L., Spiegel R., Meier D., Vontobel P., Weigell-Weber M., Sanchez-Pernaute R., de Yebenez J.G., Boesiger P., Weindl A., Maguire R.P. (1996) Striatal glucose metabolism and dopamine D2 receptor binding in asymptomatic gene carriers and patients with Huntington's disease. *Brain* **119 (Pt 6)**, 2085-2095.
- Arakawa Y., Sendtner M., Thoenen H. (1990) Survival effect of ciliary neurotrophic factor (CNTF) on chick embryonic motoneurons in culture: comparison with other neurotrophic factors and cytokines. *J.Neurosci.* **10**, 3507-3515.
- Araujo D.M., Hilt D.C. (1997) Glial cell line-derived neurotrophic factor attenuates the excitotoxin-induced behavioral and neurochemical deficits in a rodent model of Huntington's disease. *Neuroscience* **81**, 1099-1110.
- Arenas E. (2002) Stem cells in the treatment of Parkinson's disease. *Brain Res.Bull.* **57**, 795-808.
- Arenas E. (2005) Engineering a dopaminergic phenotype in stem/precursor cells: role of Nurr1, glia-derived signals, and Wnts. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* **1049**, 51-66.
- Armstrong R.J., Watts C., Svendsen C.N., Dunnett S.B., Rosser A.E. (2000) Survival, neuronal differentiation, and fiber outgrowth of propagated human neural precursor grafts in an animal model of Huntington's disease. *Cell Transplant.* **9**, 55-64.

- Arning L., Kraus P.H., Valentin S., Saft C., Andrich J., Epplen J.T. (2005) NR2A and NR2B receptor gene variations modify age at onset in Huntington disease. *Neurogenetics*. **6**, 25-28.
- Arrasate M., Mitra S., Schweitzer E.S., Segal M.R., Finkbeiner S. (2004) Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature* **431**, 805-810.
- Arvidsson A., Collin T., Kirik D., Kokaia Z., Lindvall O. (2002) Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat.Med.* **8**, 963-970.
- Asada H., Ip N.Y., Pan L., Razack N., Parfitt M.M., Plunkett R.J. (1995) Time course of ciliary neurotrophic factor mRNA expression is coincident with the presence of protoplasmic astrocytes in traumatized rat striatum. *J.Neurosci.Res.* **40**, 22-30.
- Auerbach W., Hurlbert M.S., Hilditch-Maguire P., Wadghiri Y.Z., Wheeler V.C., Cohen S.I., Joyner A.L., MacDonald M.E., Turnbull D.H. (2001) The HD mutation causes progressive lethal neurological disease in mice expressing reduced levels of huntingtin. *Hum.Mol.Genet.* **10**, 2515-2523.
- Bachoud-Levi A., Bourdet C., Brugieres P., Nguyen J.P., Grandmougin T., Haddad B., Jeny R., Bartolomeo P., Boisse M.F., Barba G.D., Degos J.D., Ergis A.M., Lefaucheur J.P., Lisovoski F., Pailhous E., Remy P., Palfi S., Defer G.L., Cesaro P., Hantraye P., Peschanski M. (2000) Safety and tolerability assessment of intrastriatal neural allografts in five patients with Huntington's disease. *Exp.Neurol* **161**, 194-202.
- Bae B.I., Hara M.R., Cascio M.B., Wellington C.L., Hayden M.R., Ross C.A., Ha H.C., Li X.J., Snyder S.H., Sawa A. (2006) Mutant Huntingtin: Nuclear translocation and cytotoxicity mediated by GAPDH. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* .
- Bailey C.D., Johnson G.V. (2005) Tissue transglutaminase contributes to disease progression in the R6/2 Huntington's disease mouse model via aggregate-independent mechanisms. *J.Neurochem.* **92**, 83-92.
- Baloh R.H., Tansey M.G., Lampe P.A., Fahrner T.J., Enomoto H., Simburger K.S., Leitner M.L., Araki T., Johnson E.M., Jr., Milbrandt J. (1998) Artemin, a novel member of the GDNF ligand family, supports peripheral and central neurons and signals through the GFRalpha3-RET receptor complex. *Neuron* **21**, 1291-1302.
- Baquet Z.C., Bickford P.C., Jones K.R. (2005) Brain-derived neurotrophic factor is required for the establishment of the proper number of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. *J.Neurosci.* **25**, 6251-6259.
- Barbin G., Manthorpe M., Varon S. (1984) Purification of the chick eye ciliary neuronotrophic factor. *J.Neurochem.* **43**, 1468-1478.
- Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. (1982) Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* **1**, 549-553.
- Barde Y.A., Lindsay R.M., Monard D., Thoenen H. (1978) New factor released by cultured glioma cells supporting survival and growth of sensory neurones. *Nature* **274**, 818.
- Barker R.A. (2006) Continuing trials of GDNF in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* **5**, 285-286.

Bibliografia

- Barroso-Chinea P., Cruz-Muros I., Aymerich M.S., Rodriguez-Diaz M., fonso-Oramas D., Lanciego J.L., Gonzalez-Hernandez T. (2005) Striatal expression of GDNF and differential vulnerability of midbrain dopaminergic cells. *Eur.J.Neurosci.* **21**, 1815-1827.
- Beal M.F. (1995) Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann.Neurol* **38**, 357-366.
- Beal M.F. (1999) Coenzyme Q10 administration and its potential for treatment of neurodegenerative diseases. *Biofactors* **9**, 261-266.
- Beal M.F. (2000) Energetics in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.* **23**, 298-304.
- Beal M.F., Brouillet E., Jenkins B.G., Ferrante R.J., Kowall N.W., Miller J.M., Storey E., Srivastava R., Rosen B.R., Hyman B.T. (1993) Neurochemical and histologic characterization of striatal excitotoxic lesions produced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *J.Neurosci.* **13**, 4181-4192.
- Beal M.F., Ferrante R.J., Swartz K.J., Kowall N.W. (1991) Chronic quinolinic acid lesions in rats closely resemble Huntington's disease. *J.Neurosci.* **11**, 1649-1659.
- Beal M.F., Kowall N.W., Ellison D.W., Mazurek M.F., Swartz K.J., Martin J.B. (1986) Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature* **321**, 168-171.
- Beal M.F., Kowall N.W., Swartz K.J., Ferrante R.J., Martin J.B. (1989) Differential sparing of somatostatin-neuropeptide Y and cholinergic neurons following striatal excitotoxin lesions. *Synapse* **3**, 38-47.
- Beal M.F., Shults C.W. (2003) Effects of Coenzyme Q10 in Huntington's disease and early Parkinson's disease. *Biofactors* **18**, 153-161.
- Beck K.D., Valverde J., Alexi T., Poulsen K., Moffat B., Vandlen R.A., Rosenthal A., Hefti F. (1995) Mesencephalic dopaminergic neurons protected by GDNF from axotomy-induced degeneration in the adult brain. *Nature* **373**, 339-341.
- Beckstead R.M., Domesick V.B., Nauta W.J. (1979) Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res.* **175**, 191-217.
- Bence N.F., Sampat R.M., Kopito R.R. (2001) Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. *Science* **292**, 1552-1555.
- Benchoua A., Trioulier Y., Zala D., Gaillard M.C., Lefort N., Dufour N., Saudou F., Elalouf J.M., Hirsch E., Hantraye P., Deglon N., Brouillet E. (2006) Involvement of Mitochondrial Complex II Defects in Neuronal Death Produced by N-Terminus Fragment of Mutated Huntingtin. *Mol.Biol.Cell* .
- Benraiss A., Chmielnicki E., Lerner K., Roh D., Goldman S.A. (2001) Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J.Neurosci.* **21**, 6718-6731.

- Bensimon G., Lacomblez L., Meininger V. (1994) A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N.Engl.J.Med.* **330**, 585-591.
- Berardelli A., Noth J., Thompson P.D., Bollen E.L., Curra A., Deuschl G., van Dijk J.G., Topper R., Schwarz M., Roos R.A. (1999) Pathophysiology of chorea and bradykinesia in Huntington's disease. *Mov Disord.* **14**, 398-403.
- Berke S.J., Paulson H.L. (2003) Protein aggregation and the ubiquitin proteasome pathway: gaining the UPPER hand on neurodegeneration. *Curr.Opin.Genet.Dev.* **13**, 253-261.
- Berridge M.J., Bootman M.D., Lipp P. (1998) Calcium--a life and death signal. *Nature* **395**, 645-648.
- Besret L., Kendall A.L., Dunnett S.B. (2000) Aspects of PET imaging relevant to the assessment of striatal transplantation in Huntington's disease. *J.Anat.* **196 (Pt 4)**, 597-607.
- Bibb J.A., Yan Z., Svenningsson P., Snyder G.L., Pieribone V.A., Horiuchi A., Nairn A.C., Messer A., Greengard P. (2000) Severe deficiencies in dopamine signaling in presymptomatic Huntington's disease mice. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **97**, 6809-6814.
- Bjorklund A., Dunnett S.B., Brundin P., Stoessl A.J., Freed C.R., Breeze R.E., Levivier M., Peschanski M., Studer L., Barker R. (2003) Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* **2**, 437-445.
- Bjorklund A., Lindvall O. (2000) Cell replacement therapies for central nervous system disorders. *Nat.Neurosci.* **3**, 537-544.
- Blekher T., Johnson S.A., Marshall J., White K., Hui S., Weaver M., Gray J., Yee R., Stout J.C., Beristain X., Wojcieszek J., Foroud T. (2006) Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease. *Neurology* **67**, 394-399.
- Blesch A., Grill R.J., Tuszynski M.H. (1998) Neurotrophin gene therapy in CNS models of trauma and degeneration. *Prog.Brain Res.* **117**, 473-484.
- Bloch J., Bachoud-Levi A.C., Deglon N., Lefaucheur J.P., Winkel L., Palfi S., Nguyen J.P., Bourdet C., Gaura V., Remy P., Brugieres P., Boisse M.F., Baudic S., Cesaro P., Hantraye P., Aebischer P., Peschanski M. (2004) Neuroprotective gene therapy for Huntington's disease, using polymer-encapsulated cells engineered to secrete human ciliary neurotrophic factor: results of a phase I study. *Hum.Gene Ther.* **15**, 968-975.
- Bloch A., Sirrenberg C. (1996) Neurotrophins stimulate the release of dopamine from rat mesencephalic neurons via Trk and p75Lnr receptors. *J.Biol.Chem.* **271**, 21100-21107.
- Block-Galarza J., Chase K.O., Sapp E., Vaughn K.T., Vallee R.B., DiFiglia M., Aronin N. (1997) Fast transport and retrograde movement of huntingtin and HAP 1 in axons. *Neuroreport* **8**, 2247-2251.
- Bodner T., Jenner C., Benke T., Ober A., Seppi K., Fleischhacker W.W. (2001) Intoxication with riluzole in Huntington's disease. *Neurology* **57**, 1141-1143.
- Bolam J.P., Hanley J.J., Booth P.A., Bevan M.D. (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *J.Anat.* **196 (Pt 4)**, 527-542.

Bibliografia

- Bonelli R.M., Heuberger C., Reisecker F. (2003) Minocycline for Huntington's disease: an open label study. *Neurology* **60**, 883-884.
- Bonelli R.M., Hodl A.K., Hofmann P., Kapfhammer H.P. (2004) Neuroprotection in Huntington's disease: a 2-year study on minocycline. *Int.Clin.Psychopharmacol.* **19**, 337-342.
- Bonelli R.M., Kapfhammer H.P. (2003) Why minocycline is helpful in Huntington's disease. *J.Psychopharmacol.* **17**, 461.
- Bonelli R.M., Wenning G.K. (2006) Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr.Pharm.Des* **12**, 2701-2720.
- Bonini N.M. (2002) Chaperoning brain degeneration. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **99 Suppl 4**, 16407-16411.
- Borderias-Clau L., Garrapiz-Lopez J., Val-Adan P., Tordesillas-Lia C., cacera-Lopez A., Bru-Martin J.L. (2006) [Strong suspicion of lung toxicity due to riluzole]. *Arch.Bronconeumol.* **42**, 42-44.
- Borlongan C.V., Nishino H., Sanberg P.R. (1997) Systemic, but not intraparenchymal, administration of 3-nitropropionic acid mimics the neuropathology of Huntington's disease: a speculative explanation. *Neurosci.Res.* **28**, 185-189.
- Bowenkamp K.E., Lapchak P.A., Hoffer B.J., Miller P.J., Bickford P.C. (1997) Intracerebroventricular glial cell line-derived neurotrophic factor improves motor function and supports nigrostriatal dopamine neurons in bilaterally 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Exp.Neurol* **145**, 104-117.
- Brasted P.J., Watts C., Torres E.M., Robbins T.W., Dunnett S.B. (2000) Behavioral recovery after transplantation into a rat model of Huntington's disease: dependence on anatomical connectivity and extensive postoperative training. *Behav.Neurosci.* **114**, 431-436.
- Bresjanac M., Antauer G. (2000) Reactive astrocytes of the quinolinic acid-lesioned rat striatum express GFR α 1 as well as GDNF in vivo. *Exp.Neurol* **164**, 53-59.
- Brouillet E., Conde F., Beal M.F., Hantraye P. (1999) Replicating Huntington's disease phenotype in experimental animals. *Prog.Neurobiol.* **59**, 427-468.
- Brouillet E., Hantraye P., Ferrante R.J., Dolan R., Leroy-Willig A., Kowall N.W., Beal M.F. (1995) Chronic mitochondrial energy impairment produces selective striatal degeneration and abnormal choreiform movements in primates. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **92**, 7105-7109.
- Browne S.E., Bowling A.C., MacGarvey U., Baik M.J., Berger S.C., Muqit M.M., Bird E.D., Beal M.F. (1997) Oxidative damage and metabolic dysfunction in Huntington's disease: selective vulnerability of the basal ganglia. *Ann.Neurol* **41**, 646-653.
- Brundin P., Bjorklund A. (1998) Survival of expanded dopaminergic precursors is critical for clinical trials. *Nat.Neurosci.* **1**, 537.
- Bungay P.J., Potter J.M., Griffin M. (1984) The inhibition of glucose-stimulated insulin secretion by primary amines. A role for transglutaminase in the secretory mechanism. *Biochem.J.* **219**, 819-827.

- Byers R.K., Gilles F.H., Fung C. (1973) Huntington's disease in children. Neuropathologic study of four cases. *Neurology* **23**, 561-569.
- Cameron H.A., McKay R. (1998) Stem cells and neurogenesis in the adult brain. *Curr.Opin.Neurobiol.* **8**, 677-680.
- Canals J.M., Checa N., Marco S., Akerud P., Michels A., Perez-Navarro E., Tolosa E., Arenas E., Alberch J. (2001) Expression of brain-derived neurotrophic factor in cortical neurons is regulated by striatal target area. *J.Neurosci.* **21**, 117-124.
- Canals J.M., Checa N., Marco S., Michels A., Perez-Navarro E., Alberch J. (1999) The neurotrophin receptors trkA, trkB and trkC are differentially regulated after excitotoxic lesion in rat striatum. *Brain Res.Mol.Brain Res.* **69**, 242-248.
- Canals J.M., Marco S., Checa N., Michels A., Perez-Navarro E., Arenas E., Alberch J. (1998) Differential regulation of the expression of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3 after excitotoxicity in a rat model of Huntington's disease. *Neurobiol.Dis.* **5**, 357-364.
- Canudas A.M., Pezzi S., Canals J.M., Pallas M., Alberch J. (2005) Endogenous brain-derived neurotrophic factor protects dopaminergic nigral neurons against transneuronal degeneration induced by striatal excitotoxic injury. *Brain Res.Mol.Brain Res.* **134**, 147-154.
- Carter R.J., Lione L.A., Humby T., Mangiarini L., Mahal A., Bates G.P., Dunnett S.B., Morton A.J. (1999) Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *J.Neurosci.* **19**, 3248-3257.
- Cattaneo E., Conti L. (1998) Generation and characterization of embryonic striatal conditionally immortalized ST14A cells. *J.Neurosci.Res.* **53**, 223-234.
- Cattaneo E., De F.C., Conti L., Reinach B., Bolis L., Govoni S., Liboi E. (1996) Activation of the JAK/STAT pathway leads to proliferation of ST14A central nervous system progenitor cells. *J.Biol.Chem.* **271**, 23374-23379.
- Cattaneo E., Magrassi L., Butti G., Santi L., Giavazzi A., Pezzotta S. (1994) A short term analysis of the behaviour of conditionally immortalized neuronal progenitors and primary neuroepithelial cells implanted into the fetal rat brain. *Brain Res.Dev.Brain Res.* **83**, 197-208.
- Cattaneo E., Rigamonti D., Goffredo D., Zuccato C., Squitieri F., Sipione S. (2001) Loss of normal huntingtin function: new developments in Huntington's disease research. *Trends Neurosci.* **24**, 182-188.
- Celio M.R. (1990) Calbindin D-28k and parvalbumin in the rat nervous system. *Neuroscience* **35**, 375-475.
- Cha J.H. (2000) Transcriptional dysregulation in Huntington's disease. *Trends Neurosci.* **23**, 387-392.
- Chang D.T., Rintoul G.L., Pandipati S., Reynolds I.J. (2006) Mutant huntingtin aggregates impair mitochondrial movement and trafficking in cortical neurons. *Neurobiol.Dis.*

Bibliografia

- Charrin B.C., Saudou F., Humbert S. (2005) Axonal transport failure in neurodegenerative disorders: the case of Huntington's disease. *Pathol.Biol.(Paris)* **53**, 189-192.
- Checa N., Canals J.M., Alberch J. (2000) Developmental regulation of BDNF and NT-3 expression by quinolinic acid in the striatum and its main connections. *Exp.Neurol* **165**, 118-124.
- Chen G.J., Jeng C.H., Lin S.Z., Tsai S.H., Wang Y., Chiang Y.H. (2002) Fetal striatal transplants restore electrophysiological sensitivity to dopamine in the lesioned striatum of rats with experimental Huntington's disease. *J.Biomed.Sci.* **9**, 303-310.
- Chen K.S., Gage F.H. (1995) Somatic gene transfer of NGF to the aged brain: behavioral and morphological amelioration. *J.Neurosci.* **15**, 2819-2825.
- Chen M., Ona V.O., Li M., Ferrante R.J., Fink K.B., Zhu S., Bian J., Guo L., Farrell L.A., Hersch S.M., Hobbs W., Vonsattel J.P., Cha J.H., Friedlander R.M. (2000) Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat.Med.* **6**, 797-801.
- Chmielnicki E., Benraiss A., Economides A.N., Goldman S.A. (2004) Adenovirally expressed noggin and brain-derived neurotrophic factor cooperate to induce new medium spiny neurons from resident progenitor cells in the adult striatal ventricular zone. *J.Neurosci.* **24**, 2133-2142.
- Choi-Lundberg D.L., Lin Q., Chang Y.N., Chiang Y.L., Hay C.M., Mohajeri H., Davidson B.L., Bohn M.C. (1997) Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy. *Science* **275**, 838-841.
- Choo Y.S., Johnson G.V., MacDonald M., Detloff P.J., Lesort M. (2004) Mutant huntingtin directly increases susceptibility of mitochondria to the calcium-induced permeability transition and cytochrome c release. *Hum.Mol.Genet.* **13**, 1407-1420.
- Chu K., Kim M., Jung K.H., Jeon D., Lee S.T., Kim J., Jeong S.W., Kim S.U., Lee S.K., Shin H.S., Roh J.K. (2004) Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. *Brain Res.* **1023**, 213-221.
- Chung K.K., Dawson V.L., Dawson T.M. (2001) The role of the ubiquitin-proteasomal pathway in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* **24**, S7-14.
- Ciccolini F., Collins T.J., Sudhoelter J., Lipp P., Berridge M.J., Bootman M.D. (2003) Local and global spontaneous calcium events regulate neurite outgrowth and onset of GABAergic phenotype during neural precursor differentiation. *J.Neurosci.* **23**, 103-111.
- Clavreul A., Sindji L., ubert-Pouessel A., Benoit J.P., Menei P., Montero-Menei C.N. (2006) Effect of GDNF-releasing biodegradable microspheres on the function and the survival of intrastriatal fetal ventral mesencephalic cell grafts. *Eur.J.Pharm.Biopharm.*
- Conner J.M., Darracq M.A., Roberts J., Tuszynski M.H. (2001) Nontropic actions of neurotrophins: subcortical nerve growth factor gene delivery reverses age-related degeneration of primate cortical cholinergic innervation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **98**, 1941-1946.

- Conner J.M., Varon S. (1996) Maintenance of sympathetic innervation into the hippocampal formation requires a continuous local availability of nerve growth factor. *Neuroscience* **72**, 933-945.
- Connor B. (2001) Adenoviral vector-mediated delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor provides neuroprotection in the aged parkinsonian rat. *Clin.Exp.Pharmacol Physiol* **28**, 896-900.
- Connor B., Dragunow M. (1998) The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Res.Brain Res.Rev* **27**, 1-39.
- Conti L., Sipione S., Magrassi L., Bonfanti L., Rigamonti D., Pettirossi V., Peschanski M., Haddad B., Pelicci P., Milanesi G., Pelicci G., Cattaneo E. (2001) Shc signaling in differentiating neural progenitor cells. *Nat.Neurosci.* **4**, 579-586.
- Coppola V., Tessarollo L. (2004) Control of hyperphagia prevents obesity in BDNF heterozygous mice. *Neuroreport* **15**, 2665-2668.
- Coyle J.T., Schwarcz R. (1976) Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature* **263**, 244-246.
- Craig C.G., Tropepe V., Morshead C.M., Reynolds B.A., Weiss S., van der K.D. (1996) In vivo growth factor expansion of endogenous subependymal neural precursor cell populations in the adult mouse brain. *J.Neurosci.* **16**, 2649-2658.
- Cudkowicz M., Kowall N.W. (1990) Degeneration of pyramidal projection neurons in Huntington's disease cortex. *Ann.Neurol.* **27**, 200-204.
- Cummings C.J., Mancini M.A., Antalffy B., DeFranco D.B., Orr H.T., Zoghbi H.Y. (1998) Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nat.Genet.* **19**, 148-154.
- Curtis M.A., Penney E.B., Pearson A.G., van Roon-Mom W.M., Butterworth N.J., Dragunow M., Connor B., Faull R.L. (2003) Increased cell proliferation and neurogenesis in the adult human Huntington's disease brain. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **100**, 9023-9027.
- Dahlstrom A., Fuxe K. (1964) Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* **20**, 398-399.
- Davies S.W., Turmaine M., Cozens B.A., DiFiglia M., Sharp A.H., Ross C.A., Scherzinger E., Wanker E.E., Mangiarini L., Bates G.P. (1997) Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell* **90**, 537-548.
- de Almeida L.P., Ross C.A., Zala D., Aebischer P., Deglon N. (2002) Lentiviral-mediated delivery of mutant huntingtin in the striatum of rats induces a selective neuropathology modulated by polyglutamine repeat size, huntingtin expression levels, and protein length. *J.Neurosci.* **22**, 3473-3483.
- de Boo G.M., Tibben A., Lanser J.B., Jennekens-Schinkel A., Hermans J., Maat-Kievit A., Roos R.A. (1997) Early cognitive and motor symptoms in identified carriers of the gene for Huntington disease. *Arch.Neurol.* **54**, 1353-1357.

Bibliografía

- De Rooij K.E., Dorsman J.C., Smoor M.A., Den Dunnen J.T., Van Ommen G.J. (1996) Subcellular localization of the Huntington's disease gene product in cell lines by immunofluorescence and biochemical subcellular fractionation. *Hum.Mol.Genet.* **5**, 1093-1099.
- Dedeoglu A., Kubilus J.K., Jeitner T.M., Matson S.A., Bogdanov M., Kowall N.W., Matson W.R., Cooper A.J., Ratan R.R., Beal M.F., Hersch S.M., Ferrante R.J. (2002) Therapeutic effects of cystamine in a murine model of Huntington's disease. *J.Neurosci.* **22**, 8942-8950.
- Deutch A.Y., Goldstein M., Roth R.H. (1986) The ascending projections of the dopaminergic neurons of the substantia nigra, zona reticulata: a combined retrograde tracer-immunohistochemical study. *Neurosci.Lett.* **71**, 257-263.
- Díaz-Hernandez M., Moreno-Herrero F., Gomez-Ramos P., Moran M.A., Ferrer I., Baro A.M., Avila J., Hernandez F., Lucas J.J. (2004) Biochemical, ultrastructural, and reversibility studies on huntingtin filaments isolated from mouse and human brain. *J.Neurosci.* **24**, 9361-9371.
- Díaz-Hernandez M., Torres-Peraza J., Salvatori-Abarca A., Moran M.A., Gomez-Ramos P., Alberch J., Lucas J.J. (2005) Full motor recovery despite striatal neuron loss and formation of irreversible amyloid-like inclusions in a conditional mouse model of Huntington's disease. *J.Neurosci.* **25**, 9773-9781.
- DiFiglia M. (1990) Excitotoxic injury of the neostriatum: a model for Huntington's disease. *Trends Neurosci.* **13**, 286-289.
- DiFiglia M., Sapp E., Chase K.O., Davies S.W., Bates G.P., Vonsattel J.P., Aronin N. (1997) Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* **277**, 1990-1993.
- Dihne M., Bernreuther C., Hagel C., Wesche K.O., Schachner M. (2006) Embryonic stem cell-derived neuronally committed precursor cells with reduced teratoma formation after transplantation into the lesioned adult mouse brain. *Stem Cells* .
- Dluzen D.E., Anderson L.I., McDermott J.L., Kucera J., Walro J.M. (2002) Striatal dopamine output is compromised within +/- BDNF mice. *Synapse* **43**, 112-117.
- Dluzen D.E., Gao X., Story G.M., Anderson L.I., Kucera J., Walro J.M. (2001) Evaluation of nigrostriatal dopaminergic function in adult ++ and +/- BDNF mutant mice. *Exp.Neurol* **170**, 121-128.
- Dluzen D.E., Story G.M., Xu K., Kucera J., Walro J.M. (1999) Alterations in nigrostriatal dopaminergic function within BDNF mutant mice. *Exp.Neurol* **160**, 500-507.
- Doble A. (1995) Excitatory amino acid receptors and neurodegeneration. *Therapie* **50**, 319-337.
- Dobrossy M.D., Dunnett S.B. (2004) Environmental enrichment affects striatal graft morphology and functional recovery. *Eur.J.Neurosci.* **19**, 159-168.
- Dobrossy M.D., Dunnett S.B. (2005) Training specificity, graft development and graft-mediated functional recovery in a rodent model of Huntington's disease. *Neuroscience* **132**, 543-552.

- Doering L.C., Snyder E.Y. (2000) Cholinergic expression by a neural stem cell line grafted to the adult medial septum/diagonal band complex. *J.Neurosci.Res.* **61**, 597-604.
- Donovan P.J., Gearhart J. (2001b) The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nature* **414**, 92-97.
- Dragatsis I., Efstratiadis A., Zeitlin S. (1998) Mouse mutant embryos lacking huntingtin are rescued from lethality by wild-type extraembryonic tissues. *Development* **125**, 1529-1539.
- Dragatsis I., Levine M.S., Zeitlin S. (2000) Inactivation of Hdh in the brain and testis results in progressive neurodegeneration and sterility in mice. *Nat.Genet.* **26**, 300-306.
- Duman R.S., Malberg J., Thome J. (1999) Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol.Psychiatry* **46**, 1181-1191.
- Dunnett S.B. (1995) Functional repair of striatal systems by neural transplants: evidence for circuit reconstruction. *Behav.Brain Res.* **66**, 133-142.
- Dunnett S.B., Carter R.J., Watts C., Torres E.M., Mahal A., Mangiarini L., Bates G., Morton A.J. (1998) Striatal transplantation in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Exp.Neurol* **154**, 31-40.
- Dunnett S.B., White A. (2006) Striatal grafts alleviate bilateral striatal lesion deficits in operant delayed alternation in the rat. *Exp.Neurol* .
- Duyao M.P., Auerbach A.B., Ryan A., Persichetti F., Barnes G.T., McNeil S.M., Ge P., Vonsattel J.P., Gusella J.F., Joyner A.L., . (1995) Inactivation of the mouse Huntington's disease gene homolog Hdh. *Science* **269**, 407-410.
- Edlund T., Jessell T.M. (1999) Progression from extrinsic to intrinsic signaling in cell fate specification: a view from the nervous system. *Cell* **96**, 211-224.
- Ekdahl C.T., Claasen J.H., Bonde S., Kokaia Z., Lindvall O. (2003) Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **100**, 13632-13637.
- Ekdahl C.T., Mohapel P., Weber E., Bahr B., Blomgren K., Lindvall O. (2002) Caspase-mediated death of newly formed neurons in the adult rat dentate gyrus following status epilepticus. *Eur.J.Neurosci.* **16**, 1463-1471.
- Emerich D.F. (2004) Dose-dependent neurochemical and functional protection afforded by encapsulated CNTF-producing cells. *Cell Transplant.* **13**, 839-844.
- Emerich D.F., Bruhn S., Chu Y., Kordower J.H. (1998) Cellular delivery of CNTF but not NT-4/5 prevents degeneration of striatal neurons in a rodent model of Huntington's disease. *Cell Transplant.* **7**, 213-225.
- Emerich D.F., Winn S.R., Harper J., Hammang J.P., Baetge E.E., Kordower J.H. (1994) Implants of polymer-encapsulated human NGF-secreting cells in the nonhuman primate: rescue and sprouting of degenerating cholinergic basal forebrain neurons. *J.Comp Neurol* **349**, 148-164.
- Encinas M., Iglesias M., Liu Y., Wang H., Muhaisen A., Cena V., Gallego C., Comella J.X. (2000) Sequential treatment of SH-SY5Y cells with retinoic acid and brain-derived neurotrophic

Bibliografia

factor gives rise to fully differentiated, neurotrophic factor-dependent, human neuron-like cells. *J.Neurochem.* **75**, 991-1003.

Enomoto H. (2005) Regulation of neural development by glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands. *Anat.Sci.Int.* **80**, 42-52.

Ernfors P., Lee K.F., Kucera J., Jaenisch R. (1994) Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous system and loss of limb proprioceptive afferents. *Cell* **77**, 503-512.

Eslamboli A., Georgievska B., Ridley R.M., Baker H.F., Muzyczka N., Burger C., Mandel R.J., Annett L., Kirik D. (2005) Continuous low-level glial cell line-derived neurotrophic factor delivery using recombinant adeno-associated viral vectors provides neuroprotection and induces behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease. *J.Neurosci.* **25**, 769-777.

Fallon J., Reid S., Kinyamu R., Opole I., Opole R., Baratta J., Korc M., Endo T.L., Duong A., Nguyen G., Karkehabadhi M., Twardzik D., Patel S., Loughlin S. (2000) In vivo induction of massive proliferation, directed migration, and differentiation of neural cells in the adult mammalian brain. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **97**, 14686-14691.

Faull R.L., Mehler W.R. (1978) The cells of origin of nigrotectal, nigrothalamic and nigrostriatal projections in the rat. *Neuroscience* **3**, 989-1002.

Ferrante R.J., Andreassen O.A., Dedeoglu A., Ferrante K.L., Jenkins B.G., Hersch S.M., Beal M.F. (2002) Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J.Neurosci.* **22**, 1592-1599.

Ferrante R.J., Kowall N.W., Beal M.F., Martin J.B., Bird E.D., Richardson E.P., Jr. (1987) Morphologic and histochemical characteristics of a spared subset of striatal neurons in Huntington's disease. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* **46**, 12-27.

Ferrer I., Goutan E., Marin C., Rey M.J., Ribalta T. (2000) Brain-derived neurotrophic factor in Huntington disease. *Brain Res.* **866**, 257-261.

Fienberg A.A., Hiroi N., Mermelstein P.G., Song W., Snyder G.L., Nishi A., Cheramy A., O'Callaghan J.P., Miller D.B., Cole D.G., Corbett R., Haile C.N., Cooper D.C., Onn S.P., Grace A.A., Ouimet C.C., White F.J., Hyman S.E., Surmeier D.J., Girault J., Nestler E.J., Greengard P. (1998) DARPP-32: regulator of the efficacy of dopaminergic neurotransmission. *Science* **281**, 838-842.

Firdaus W.J., Wyttenbach A., Diaz-Latoud C., Currie R.W., Arrigo A.P. (2006) Analysis of oxidative events induced by expanded polyglutamine huntingtin exon 1 that are differentially restored by expression of heat shock proteins or treatment with an antioxidant. *FEBS J.* **273**, 3076-3093.

Foltynie T., Lewis S.G., Goldberg T.E., Blackwell A.D., Kolachana B.S., Weinberger D.R., Robbins T.W., Barker R.A. (2005) The BDNF Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease. *J.Neurol* **252**, 833-838.

Freeman T.B., Cicchetti F., Hauser R.A., Deacon T.W., Li X.J., Hersch S.M., Nauert G.M., Sanberg P.R., Kordower J.H., Saporta S., Isacson O. (2000) Transplanted fetal striatum in

Huntington's disease: phenotypic development and lack of pathology. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **97**, 13877-13882.

- Friedel S., Horro F.F., Wermter A.K., Geller F., Dempfle A., Reichwald K., Smidt J., Bronner G., Konrad K., Herpertz-Dahlmann B., Warnke A., Hemminger U., Linder M., Kiefl H., Goldschmidt H.P., Siegfried W., Renschmidt H., Hinney A., Hebebrand J. (2005) Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am.J.Med.Genet.B Neuropsychiatr.Genet.* **132**, 96-99.
- Fumagalli F., Racagni G., Riva M.A. (2006a) Shedding light into the role of BDNF in the pharmacotherapy of Parkinson's disease. *Pharmacogenomics.J.*
- Fumagalli F., Racagni G., Riva M.A. (2006b) The expanding role of BDNF: a therapeutic target for Alzheimer's disease? *Pharmacogenomics.J.* **6**, 8-15.
- Fusco F.R., Chen Q., Lamoreaux W.J., Figueredo-Cardenas G., Jiao Y., Coffman J.A., Surmeier D.J., Honig M.G., Carlock L.R., Reiner A. (1999) Cellular localization of huntingtin in striatal and cortical neurons in rats: lack of correlation with neuronal vulnerability in Huntington's disease. *J.Neurosci.* **19**, 1189-1202.
- Gafni J., Hermel E., Young J.E., Wellington C.L., Hayden M.R., Ellerby L.M. (2004) Inhibition of calpain cleavage of huntingtin reduces toxicity: accumulation of calpain/caspase fragments in the nucleus. *J.Biol.Chem.* **279**, 20211-20220.
- Gahl W.A., Thoene J.G., Schneider J.A. (2002) Cystinosis. *N.Engl.J.Med.* **347**, 111-121.
- Galas M.C., Bizat N., Cuvelier L., Bantubungi K., Brouillet E., Schiffmann S.N., Blum D. (2004) Death of cortical and striatal neurons induced by mitochondrial defect involves differential molecular mechanisms. *Neurobiol.Dis.* **15**, 152-159.
- Garrett M.C., Soares-da-Silva P. (1992) Increased cerebrospinal fluid dopamine and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid levels in Huntington's disease: evidence for an overactive dopaminergic brain transmission. *J.Neurochem.* **58**, 101-106.
- Gash D.M., Zhang Z., Cass W.A., Ovadia A., Simmerman L., Martin D., Russell D., Collins F., Hoffer B.J., Gerhardt G.A. (1995) Morphological and functional effects of intranigally administered GDNF in normal rhesus monkeys. *J.Comp Neurol* **363**, 345-358.
- Gash D.M., Zhang Z., Ovadia A., Cass W.A., Yi A., Simmerman L., Russell D., Martin D., Lapchak P.A., Collins F., Hoffer B.J., Gerhardt G.A. (1996) Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature* **380**, 252-255.
- Gauthier L.R., Charrin B.C., Borrell-Pages M., Dompierre J.P., Rangone H., Cordelieres F.P., De Mey J., MacDonald M.E., Lessmann V., Humbert S., Saudou F. (2004) Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. *Cell* **118**, 127-138.
- Gavaldà N., Perez-Navarro E., Gratacos E., Comella J.X., Alberch J. (2004) Differential involvement of phosphatidylinositol 3-kinase and p42/p44 mitogen activated protein kinase

Bibliografia

pathways in brain-derived neurotrophic factor-induced trophic effects on cultured striatal neurons. *Mol. Cell Neurosci.* **25**, 460-468.

Gentile V., Cooper A.J. (2004) Transglutaminases - possible drug targets in human diseases. *Curr. Drug Targets. CNS. Neurol Disord.* **3**, 99-104.

Georgievska B., Kirik D., Rosenblad C., Lundberg C., Bjorklund A. (2002) Neuroprotection in the rat Parkinson model by intrastriatal GDNF gene transfer using a lentiviral vector. *Neuroreport* **13**, 75-82.

Gerfen C.R. (1985) The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *J. Comp Neurol.* **236**, 454-476.

Gerfen C.R. (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci.* **15**, 133-139.

Gervais F.G., Singaraja R., Xanthoudakis S., Gutekunst C.A., Leavitt B.R., Metzler M., Hackam A.S., Tam J., Vaillancourt J.P., Houtzager V., Rasper D.M., Roy S., Hayden M.R., Nicholson D.W. (2002) Recruitment and activation of caspase-8 by the Huntingtin-interacting protein Hip-1 and a novel partner Hippi. *Nat. Cell Biol.* **4**, 95-105.

Ghosh A., Carnahan J., Greenberg M.E. (1994) Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science* **263**, 1618-1623.

Gill S.S., Patel N.K., Hotton G.R., O'Sullivan K., McCarter R., Bunnage M., Brooks D.J., Svendsen C.N., Heywood P. (2003) Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat. Med.* **9**, 589-595.

Gines S., Ivanova E., Seong I.S., Saura C.A., MacDonald M.E. (2003) Enhanced Akt signaling is an early pro-survival response that reflects N-methyl-D-aspartate receptor activation in Huntington's disease knock-in striatal cells. *J. Biol. Chem.* **278**, 50514-50522.

Ginovart N., Lundin A., Farde L., Halldin C., Backman L., Swahn C.G., Pauli S., Sedvall G. (1997) PET study of the pre- and post-synaptic dopaminergic markers for the neurodegenerative process in Huntington's disease. *Brain* **120 (Pt 3)**, 503-514.

Gobbi M., Frittoli E., Mennini T. (1996) Role of transglutaminase in [3H]5-HT release from synaptosomes and in the inhibitory effect of tetanus toxin. *Neurochem. Int.* **29**, 129-134.

Goldberg Y.P., Nicholson D.W., Rasper D.M., Kalchman M.A., Koide H.B., Graham R.K., Bromm M., Kazemi-Esfarjani P., Thornberry N.A., Vaillancourt J.P., Hayden M.R. (1996) Cleavage of huntingtin by apopain, a proapoptotic cysteine protease, is modulated by the polyglutamine tract. *Nat. Genet.* **13**, 442-449.

Golding C.V., Danchavijitr C., Hodgson T.L., Tabrizi S.J., Kennard C. (2006) Identification of an oculomotor biomarker of preclinical Huntington disease. *Neurology* **67**, 485-487.

Goldman S.A. (1998) Adult neurogenesis: from canaries to the clinic. *J. Neurobiol.* **36**, 267-286.

Gonzalez-Alegre P., Afifi A.K. (2006) Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. *J. Child Neurol.* **21**, 223-229.

- Goswami A., Dikshit P., Mishra A., Mulherkar S., Nukina N., Jana N.R. (2006) Oxidative stress promotes mutant huntingtin aggregation and mutant huntingtin-dependent cell death by mimicking proteasomal malfunction. *Biochem.Biophys.Res.Commun.*
- Graham R.K., Deng Y., Slow E.J., Haigh B., Bissada N., Lu G., Pearson J., Shehadeh J., Bertram L., Murphy Z., Warby S.C., Doty C.N., Roy S., Wellington C.L., Leavitt B.R., Raymond L.A., Nicholson D.W., Hayden M.R. (2006) Cleavage at the caspase-6 site is required for neuronal dysfunction and degeneration due to mutant huntingtin. *Cell* **125**, 1179-1191.
- Gratacos E., Perez-Navarro E., Tolosa E., Arenas E., Alberch J. (2001) Neuroprotection of striatal neurons against kainate excitotoxicity by neurotrophins and GDNF family members. *J.Neurochem.* **78**, 1287-1296.
- Graveland G.A., Williams R.S., DiFiglia M. (1985) Evidence for degenerative and regenerative changes in neostriatal spiny neurons in Huntington's disease. *Science* **227**, 770-773.
- Graybiel A.M., Ragsdale C.W., Jr. (1978) Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **75**, 5723-5726.
- Grill R., Murai K., Blesch A., Gage F.H., Tuszynski M.H. (1997) Cellular delivery of neurotrophin-3 promotes corticospinal axonal growth and partial functional recovery after spinal cord injury. *J.Neurosci.* **17**, 5560-5572.
- Grimes M.L., Zhou J., Beattie E.C., Yuen E.C., Hall D.E., Valletta J.S., Topp K.S., LaVail J.H., Bunnett N.W., Mobley W.C. (1996) Endocytosis of activated TrkA: evidence that nerve growth factor induces formation of signaling endosomes. *J.Neurosci.* **16**, 7950-7964.
- Grosson C.L., MacDonald M.E., Duyao M.P., Ambrose C.M., Roffler-Tarlov S., Gusella J.F. (1994) Synteny conservation of the Huntington's disease gene and surrounding loci on mouse Chromosome 5. *Mamm.Genome* **5**, 424-428.
- Gu M., Gash M.T., Mann V.M., Javoy-Agid F., Cooper J.M., Schapira A.H. (1996) Mitochondrial defect in Huntington's disease caudate nucleus. *Ann.Neurol* **39**, 385-389.
- Gu X., Spitzer N.C. (1995) Distinct aspects of neuronal differentiation encoded by frequency of spontaneous Ca²⁺ transients. *Nature* **375**, 784-787.
- Gunawardena S., Her L.S., Brusch R.G., Laymon R.A., Niesman I.R., Gordesky-Gold B., Sintasath L., Bonini N.M., Goldstein L.S. (2003) Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in Drosophila. *Neuron* **40**, 25-40.
- Gusella J.F., MacDonald M.E. (1998) Huntingtin: a single bait hooks many species. *Curr.Opin.Neurobiol.* **8**, 425-430.
- Gusella J.F., MacDonald M.E. (2000) Molecular genetics: unmasking polyglutamine triggers in neurodegenerative disease. *Nat.Rev.Neurosci.* **1**, 109-115.
- Gusella J.F., Wexler N.S., Conneally P.M., Naylor S.L., Anderson M.A., Tanzi R.E., Watkins P.C., Ottina K., Wallace M.R., Sakaguchi A.Y., . (1983) A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* **306**, 234-238.

Bibliografia

- Gustafsson E., Andsberg G., Darsalia V., Mohapel P., Mandel R.J., Kirik D., Lindvall O., Kokaia Z. (2003) Anterograde delivery of brain-derived neurotrophic factor to striatum via nigral transduction of recombinant adeno-associated virus increases neuronal death but promotes neurogenic response following stroke. *Eur.J.Neurosci.* **17**, 2667-2678.
- Gutekunst C.A., Li S.H., Yi H., Mulroy J.S., Kuemmerle S., Jones R., Rye D., Ferrante R.J., Hersch S.M., Li X.J. (1999) Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology. *J.Neurosci.* **19**, 2522-2534.
- Guyot M.C., Hantraye P., Dolan R., Palfi S., Maziere M., Brouillet E. (1997) Quantifiable bradykinesia, gait abnormalities and Huntington's disease-like striatal lesions in rats chronically treated with 3-nitropropionic acid. *Neuroscience* **79**, 45-56.
- Haas S.J., Ahrens A., Petrov S., Schmitt O., Wree A. (2004) Quinolinic acid lesions of the caudate putamen in the rat lead to a local increase of ciliary neurotrophic factor. *J.Anat.* **204**, 271-281.
- Hackam A.S., Singaraja R., Wellington C.L., Metzler M., McCutcheon K., Zhang T., Kalchman M., Hayden M.R. (1998) The influence of huntingtin protein size on nuclear localization and cellular toxicity. *J.Cell Biol.* **141**, 1097-1105.
- Hackam A.S., Yassa A.S., Singaraja R., Metzler M., Gutekunst C.A., Gan L., Warby S., Wellington C.L., Vaillancourt J., Chen N., Gervais F.G., Raymond L., Nicholson D.W., Hayden M.R. (2000) Huntingtin interacting protein 1 induces apoptosis via a novel caspase-dependent death effector domain. *J.Biol.Chem.* **275**, 41299-41308.
- Haddad M.S., Cummings J.L. (1997) Huntington's disease. *Psychiatr.Clin.North Am.* **20**, 791-807.
- Hagell P., Piccini P., Bjorklund A., Brundin P., Rehnström S., Widner H., Crabb L., Pavese N., Oertel W.H., Quinn N., Brooks D.J., Lindvall O. (2002) Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nat.Neurosci.* **5**, 627-628.
- Hagg T. (1998) Neurotrophins prevent death and differentially affect tyrosine hydroxylase of adult rat nigrostriatal neurons in vivo. *Exp.Neurol.* **149**, 183-192.
- Hakansson K., Galdi S., Hendrick J., Snyder G., Greengard P., Fisone G. (2006) Regulation of phosphorylation of the GluR1 AMPA receptor by dopamine D2 receptors. *J.Neurochem.* **96**, 482-488.
- Hall A.C., Mira H., Wagner J., Arenas E. (2003) Region-specific effects of glia on neuronal induction and differentiation with a focus on dopaminergic neurons. *Glia* **43**, 47-51.
- Hanbury R., Ling Z.D., Wu J., Kordower J.H. (2003) GFAP knockout mice have increased levels of GDNF that protect striatal neurons from metabolic and excitotoxic insults. *J.Comp Neurol* **461**, 307-316.
- Hansson O., Guatteo E., Mercuri N.B., Bernardi G., Li X.J., Castilho R.F., Brundin P. (2001) Resistance to NMDA toxicity correlates with appearance of nuclear inclusions, behavioural deficits and changes in calcium homeostasis in mice transgenic for exon 1 of the huntington gene. *Eur.J.Neurosci.* **14**, 1492-1504.

- Hansson O., Petersen A., Leist M., Nicotera P., Castilho R.F., Brundin P. (1999) Transgenic mice expressing a Huntington's disease mutation are resistant to quinolinic acid-induced striatal excitotoxicity. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **96**, 8727-8732.
- Hara M.R., Snyder S.H. (2006) Nitric Oxide-GAPDH-Siah: A Novel Cell Death Cascade. *Cell Mol.Neurobiol.*
- Hauser R.A., Sandberg P.R., Freeman T.B., Stoessl A.J. (2002) Bilateral human fetal striatal transplantation in Huntington's disease. *Neurology* **58**, 1704.
- Hedreen J.C., Peyser C.E., Folstein S.E., Ross C.A. (1991) Neuronal loss in layers V and VI of cerebral cortex in Huntington's disease. *Neurosci.Lett.* **133**, 257-261.
- Heinsen H., Strik M., Bauer M., Luther K., Ulmar G., Gangnus D., Jungkunz G., Eisenmenger W., Gotz M. (1994) Cortical and striatal neurone number in Huntington's disease. *Acta Neuropathol.(Berl)* **88**, 320-333.
- Heiser V., Engemann S., Brocker W., Dunkel I., Boeddrieh A., Waelter S., Nordhoff E., Lurz R., Schugardt N., Rautenberg S., Herhaus C., Barnickel G., Bottcher H., Lehrach H., Wanker E.E. (2002) Identification of benzothiazoles as potential polyglutamine aggregation inhibitors of Huntington's disease by using an automated filter retardation assay. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **99 Suppl 4**, 16400-16406.
- Helgren M.E., Squinto S.P., Davis H.L., Parry D.J., Boulton T.G., Heck C.S., Zhu Y., Yancopoulos G.D., Lindsay R.M., DiStefano P.S. (1994) Trophic effect of ciliary neurotrophic factor on denervated skeletal muscle. *Cell* **76**, 493-504.
- Henion P.D., Weston J.A. (1994) Retinoic acid selectively promotes the survival and proliferation of neurogenic precursors in cultured neural crest cell populations. *Dev.Biol.* **161**, 243-250.
- Henley S.M., Frost C., Macmanus D.G., Warner T.T., Fox N.C., Tabrizi S.J. (2006) Increased rate of whole-brain atrophy over 6 months in early Huntington disease. *Neurology* **67**, 694-696.
- Herberth B., Pataki A., Jelitai M., Schlett K., Deak F., Spat A., Madarasz E. (2002) Changes of KCl sensitivity of proliferating neural progenitors during in vitro neurogenesis. *J.Neurosci.Res.* **67**, 574-582.
- Herkenham M., Pert C.B. (1981) Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature* **291**, 415-418.
- Hickey M.A., Reynolds G.P., Morton A.J. (2002) The role of dopamine in motor symptoms in the R6/2 transgenic mouse model of Huntington's disease. *J.Neurochem.* **81**, 46-59.
- Hilditch-Maguire P., Trettel F., Passani L.A., Auerbach A., Persichetti F., MacDonald M.E. (2000) Huntingtin: an iron-regulated protein essential for normal nuclear and perinuclear organelles. *Hum.Mol.Genet.* **9**, 2789-2797.
- Ho A.K., Robbins A.O., Barker R.A. (2006) Huntington's disease patients have selective problems with insight. *Mov Disord.* **21**, 385-389.
- Hockly E., Richon V.M., Woodman B., Smith D.L., Zhou X., Rosa E., Sathasivam K., Ghazi-Noori S., Mahal A., Lowden P.A., Steffan J.S., Marsh J.L., Thompson L.M., Lewis C.M., Marks

Bibliografia

- P.A., Bates G.P. (2003) Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, ameliorates motor deficits in a mouse model of Huntington's disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **100**, 2041-2046.
- Hockly E., Tse J., Barker A.L., Moolman D.L., Beunard J.L., Revington A.P., Holt K., Sunshine S., Moffitt H., Sathasivam K., Woodman B., Wanker E.E., Lowden P.A., Bates G.P. (2006) Evaluation of the benzothiazole aggregation inhibitors riluzole and PGL-135 as therapeutics for Huntington's disease. *Neurobiol.Dis.* **21**, 228-236.
- Hodgson J.G., Agopyan N., Gutekunst C.A., Leavitt B.R., LePiane F., Singaraja R., Smith D.J., Bissada N., McCutcheon K., Nasir J., Jamot L., Li X.J., Stevens M.E., Rosemond E., Roder J.C., Phillips A.G., Rubin E.M., Hersch S.M., Hayden M.R. (1999) A YAC mouse model for Huntington's disease with full-length mutant huntingtin, cytoplasmic toxicity, and selective striatal neurodegeneration. *Neuron* **23**, 181-192.
- Hodgson J.G., Smith D.J., McCutcheon K., Koide H.B., Nishiyama K., Dinulos M.B., Stevens M.E., Bissada N., Nasir J., Kanazawa I., Distèche C.M., Rubin E.M., Hayden M.R. (1996) Human huntingtin derived from YAC transgenes compensates for loss of murine huntingtin by rescue of the embryonic lethal phenotype. *Hum.Mol.Genet.* **5**, 1875-1885.
- Hoffer B.J., Hoffman A., Bowenkamp K., Huettl P., Hudson J., Martin D., Lin L.F., Gerhardt G.A. (1994) Glial cell line-derived neurotrophic factor reverses toxin-induced injury to midbrain dopaminergic neurons in vivo. *Neurosci.Lett.* **182**, 107-111.
- Hoffman D., Breakefield X.O., Short M.P., Aebischer P. (1993) Transplantation of a polymer-encapsulated cell line genetically engineered to release NGF. *Exp.Neurol.* **122**, 100-106.
- Hohn A., Leibrock J., Bailey K., Barde Y.A. (1990) Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* **344**, 339-341.
- Hollmann M., Heinemann S. (1994) Cloned glutamate receptors. *Annu.Rev.Neurosci.* **17**, 31-108.
- Holthoff V.A., Koeppe R.A., Frey K.A., Penney J.B., Markel D.S., Kuhl D.E., Young A.B. (1993) Positron emission tomography measures of benzodiazepine receptors in Huntington's disease. *Ann.Neurol.* **34**, 76-81.
- Hong C.J., Liu H.C., Liu T.Y., Lin C.H., Cheng C.Y., Tsai S.J. (2003) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphisms in Parkinson's disease and age of onset. *Neurosci.Lett.* **353**, 75-77.
- Hontanilla B., Parent A., Gimenez-Amaya J.M. (1997) Parvalbumin and calbindin D-28k in the entopeduncular nucleus, subthalamic nucleus, and substantia nigra of the rat as revealed by double-immunohistochemical methods. *Synapse* **25**, 359-367.
- Howells D.W., Porritt M.J., Wong J.Y., Batchelor P.E., Kalnins R., Hughes A.J., Donnan G.A. (2000) Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp.Neurol* **166**, 127-135.
- Huang E.J., Reichardt L.F. (2001) Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu.Rev.Neurosci.* **24**, 677-736.

- Huang Q., Zhou D., Sapp E., Aizawa H., Ge P., Bird E.D., Vonsattel J.P., DiFiglia M. (1995) Quinolinic acid-induced increases in calbindin D28k immunoreactivity in rat striatal neurons in vivo and in vitro mimic the pattern seen in Huntington's disease. *Neuroscience* **65**, 397-407.
- Humbert S., Saudou F. (2004) [Stimulation of BDNF transport by huntingtin]. *Med.Sci.(Paris)* **20**, 952-954.
- Hunter D.A. (2003) Coenzyme Q10 in early Parkinson disease. *Arch.Neurol* **60**, 1170-1173.
- Huntington Study Group (2001) A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* **57**, 397-404.
- Huntington Study Group (2003) Dosage effects of riluzole in Huntington's disease: a multicenter placebo-controlled study. *Neurology* **61**, 1551-1556.
- Huntington Study Group (2004) Minocycline safety and tolerability in Huntington disease. *Neurology* **63**, 547-549.
- Hurelbrink C.B., Armstrong R.J., Dunnett S.B., Rosser A.E., Barker R.A. (2002) Neural cells from primary human striatal xenografts migrate extensively in the adult rat CNS. *Eur.J.Neurosci.* **15**, 1255-1266.
- Hussain N., Flumerfelt B.A., Rajakumar N. (2004) Glutamatergic regulation of long-term grafts of fetal lateral ganglionic eminence in a rat model of Huntington's disease. *Neurobiol.Dis.* **15**, 648-653.
- Hyman C., Hofer M., Barde Y.A., Juhasz M., Yancopoulos G.D., Squinto S.P., Lindsay R.M. (1991) BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* **350**, 230-232.
- Hyman C., Juhasz M., Jackson C., Wright P., Ip N.Y., Lindsay R.M. (1994) Overlapping and distinct actions of the neurotrophins BDNF, NT-3, and NT-4/5 on cultured dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalon. *J.Neurosci.* **14**, 335-347.
- Ip N.Y., Wiegand S.J., Morse J., Rudge J.S. (1993) Injury-induced regulation of ciliary neurotrophic factor mRNA in the adult rat brain. *Eur.J.Neurosci.* **5**, 25-33.
- Ip N.Y., Yancopoulos G.D. (1996) The neurotrophins and CNTF: two families of collaborative neurotrophic factors. *Annu Rev Neurosci.* **19**, 491-515.
- Isaacs K.R., Jacobowitz D.M. (1994) Mapping of the colocalization of calretinin and tyrosine hydroxylase in the rat substantia nigra and ventral tegmental area. *Exp.Brain Res.* **99**, 34-42.
- Isacson O., Brundin P., Gage F.H., Bjorklund A. (1985) Neural grafting in a rat model of Huntington's disease: progressive neurochemical changes after neostriatal ibotenate lesions and striatal tissue grafting. *Neuroscience* **16**, 799-817.
- Isacson O., Brundin P., Kelly P.A., Gage F.H., Bjorklund A. (1984) Functional neuronal replacement by grafted striatal neurones in the ibotenic acid-lesioned rat striatum. *Nature* **311**, 458-460.

Bibliografia

- Ivkovic S., Ehrlich M.E. (1999) Expression of the striatal DARPP-32/ARPP-21 phenotype in GABAergic neurons requires neurotrophins in vivo and in vitro. *J.Neurosci.* **19**, 5409-5419.
- Ivkovic S., Polonskaia O., Farinas I., Ehrlich M.E. (1997) Brain-derived neurotrophic factor regulates maturation of the DARPP-32 phenotype in striatal medium spiny neurons: studies in vivo and in vitro. *Neuroscience* **79**, 509-516.
- Jana N.R., Tanaka M., Wang G., Nukina N. (2000) Polyglutamine length-dependent interaction of Hsp40 and Hsp70 family chaperones with truncated N-terminal huntingtin: their role in suppression of aggregation and cellular toxicity. *Hum.Mol.Genet.* **9**, 2009-2018.
- Janak P.H., Wolf F.W., Heberlein U., Pandey S.C., Logrip M.L., Ron D. (2006) BIG news in alcohol addiction: new findings on growth factor pathways BDNF, insulin, and GDNF. *Alcohol Clin.Exp.Res.* **30**, 214-221.
- Jankovic J., Hunter C. (2002) A double-blind, placebo-controlled and longitudinal study of riluzole in early Parkinson's disease. *Parkinsonism.Relat Disord.* **8**, 271-276.
- Jarabek B.R., Yasuda R.P., Wolfe B.B. (2004) Regulation of proteins affecting NMDA receptor-induced excitotoxicity in a Huntington's mouse model. *Brain* **127**, 505-516.
- Jin K., Mao X.O., Sun Y., Xie L., Greenberg D.A. (2002) Stem cell factor stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *J.Clin.Invest* **110**, 311-319.
- Jin K., Sun Y., Xie L., Peel A., Mao X.O., Bateur S., Greenberg D.A. (2003) Directed migration of neuronal precursors into the ischemic cerebral cortex and striatum. *Mol.Cell Neurosci.* **24**, 171-189.
- Jones K.R., Farinas I., Backus C., Reichardt L.F. (1994) Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. *Cell* **76**, 989-999.
- Jungbluth S., Bailey K., Barde Y.A. (1994) Purification and characterisation of a brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin-3 (BDNF/NT-3) heterodimer. *Eur.J.Biochem.* **221**, 677-685.
- Kahlem P., Green H., Djian P. (1998a) Transglutaminase action imitates Huntington's disease: selective polymerization of Huntingtin containing expanded polyglutamine. *Mol.Cell* **1**, 595-601.
- Kahlem P., Green H., Djian P. (1998b) Transglutaminase as the agent of neurodegenerative diseases due to polyglutamine expansion. *Pathol.Biol.(Paris)* **46**, 681-682.
- Kalchman M.A., Graham R.K., Xia G., Koide H.B., Hodgson J.G., Graham K.C., Goldberg Y.P., Gietz R.D., Pickart C.M., Hayden M.R. (1996) Huntingtin is ubiquitinated and interacts with a specific ubiquitin-conjugating enzyme. *J.Biol.Chem.* **271**, 19385-19394.
- Kalchman M.A., Koide H.B., McCutcheon K., Graham R.K., Nichol K., Nishiyama K., Kazemi-Esfarjani P., Lynn F.C., Wellington C., Metzler M., Goldberg Y.P., Kanazawa I., Gietz R.D., Hayden M.R. (1997) HIP1, a human homologue of *S. cerevisiae* Sla2p, interacts with membrane-associated huntingtin in the brain. *Nat.Genet.* **16**, 44-53.

- Kantor O., Temel Y., Holzmann C., Raber K., Nguyen H.P., Cao C., Turkoglu H.O., Rutten B.P., Visser-Vandewalle V., Steinbusch H.W., Blokland A., Korr H., Riess O., von Horsten S., Schmitz C. (2006) Selective striatal neuron loss and alterations in behavior correlate with impaired striatal function in Huntington's disease transgenic rats. *Neurobiol.Dis.* **22**, 538-547.
- Karlovich C.A., John R.M., Ramirez L., Stainier D.Y., Myers R.M. (1998) Characterization of the Huntington's disease (HD) gene homologue in the zebrafish *Danio rerio*. *Gene* **217**, 117-125.
- Karpuj M.V., Becher M.W., Springer J.E., Chabas D., Youssef S., Pedotti R., Mitchell D., Steinman L. (2002) Prolonged survival and decreased abnormal movements in transgenic model of Huntington disease, with administration of the transglutaminase inhibitor cystamine. *Nat.Med.* **8**, 143-149.
- Karpuj M.V., Garren H., Slunt H., Price D.L., Gusella J., Becher M.W., Steinman L. (1999) Transglutaminase aggregates huntingtin into nonamyloidogenic polymers, and its enzymatic activity increases in Huntington's disease brain nuclei. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **96**, 7388-7393.
- Kazantsev A., Preisinger E., Dranovsky A., Goldgaber D., Housman D. (1999) Insoluble detergent-resistant aggregates form between pathological and nonpathological lengths of polyglutamine in mammalian cells. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **96**, 11404-11409.
- Kearns C.M., Gash D.M. (1995) GDNF protects nigral dopamine neurons against 6-hydroxydopamine in vivo. *Brain Res.* **672**, 104-111.
- Kegel K.B., Meloni A.R., Yi Y., Kim Y.J., Doyle E., Cuiffo B.G., Sapp E., Wang Y., Qin Z.H., Chen J.D., Nevins J.R., Aronin N., DiFiglia M. (2002) Huntingtin is present in the nucleus, interacts with the transcriptional corepressor C-terminal binding protein, and represses transcription. *J.Biol.Chem.* **277**, 7466-7476.
- Kegel K.B., Sapp E., Yoder J., Cuiffo B., Sobin L., Kim Y.J., Qin Z.H., Hayden M.R., Aronin N., Scott D.L., Isenberg G., Goldmann W.H., DiFiglia M. (2005) Huntingtin associates with acidic phospholipids at the plasma membrane. *J.Biol.Chem.* **280**, 36464-36473.
- Kells A.P., Fong D.M., Dragunow M., During M.J., Young D., Connor B. (2004) AAV-mediated gene delivery of BDNF or GDNF is neuroprotective in a model of Huntington disease. *Mol.Ther.* **9**, 682-688.
- Kempermann G., Gast D., Gage F.H. (2002) Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann.Neurol* **52**, 135-143.
- Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H. (1997) More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* **386**, 493-495.
- Kendall A.L., Hantraye P., Palfi S. (2000) Striatal tissue transplantation in non-human primates. *Prog.Brain Res.* **127**, 381-404.
- Kernie S.G., Liebl D.J., Parada L.F. (2000) BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J.* **19**, 1290-1300.

Bibliografia

- Kidd P.M. (2005) Neurodegeneration from mitochondrial insufficiency: nutrients, stem cells, growth factors, and prospects for brain rebuilding using integrative management. *Altern.Med.Rev* **10**, 268-293.
- Kieburz K., Feigin A., McDermott M., Como P., Abwender D., Zimmerman C., Hickey C., Orme C., Claude K., Sotack J., Greenamyre J.T., Dunn C., Shoulson I. (1996) A controlled trial of remacemide hydrochloride in Huntington's disease. *Mov Disord.* **11**, 273-277.
- Kim Y.J., Yi Y., Sapp E., Wang Y., Cuiffo B., Kegel K.B., Qin Z.H., Aronin N., DiFiglia M. (2001) Caspase 3-cleaved N-terminal fragments of wild-type and mutant huntingtin are present in normal and Huntington's disease brains, associate with membranes, and undergo calpain-dependent proteolysis. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **98**, 12784-12789.
- Kirik D., Rosenblad C., Bjorklund A., Mandel R.J. (2000) Long-term rAAV-mediated gene transfer of GDNF in the rat Parkinson's model: intrastriatal but not intranigral transduction promotes functional regeneration in the lesioned nigrostriatal system. *J.Neurosci.* **20**, 4686-4700.
- Kish S.J., Shannak K., Hornykiewicz O. (1987) Elevated serotonin and reduced dopamine in subregionally divided Huntington's disease striatum. *Ann.Neurol.* **22**, 386-389.
- Klapstein G.J., Fisher R.S., Zanjani H., Cepeda C., Jokel E.S., Chesselet M.F., Levine M.S. (2001) Electrophysiological and morphological changes in striatal spiny neurons in R6/2 Huntington's disease transgenic mice. *J.Neurophysiol.* **86**, 2667-2677.
- Klein R.L., Lewis M.H., Muzyczka N., Meyer E.M. (1999) Prevention of 6-hydroxydopamine-induced rotational behavior by BDNF somatic gene transfer. *Brain Res.* **847**, 314-320.
- Kleta R., Bernardini I., Ueda M., Varade W.S., Phornphutkul C., Krasnewich D., Gahl W.A. (2004) Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J.Pediatr.* **145**, 555-560.
- Koh J.Y., Peters S., Choi D.W. (1986) Neurons containing NADPH-diaphorase are selectively resistant to quinolinate toxicity. *Science* **234**, 73-76.
- Kordower J.H. (2003) In vivo gene delivery of glial cell line--derived neurotrophic factor for Parkinson's disease. *Ann.Neurol* **53 Suppl 3**, S120-S132.
- Kordower J.H., Chen E.Y., Winkler C., Fricker R., Charles V., Messing A., Mufson E.J., Wong S.C., Rosenstein J.M., Bjorklund A., Emerich D.F., Hammang J., Carpenter M.K. (1997) Grafts of EGF-responsive neural stem cells derived from GFAP-hNGF transgenic mice: trophic and tropic effects in a rodent model of Huntington's disease. *J.Comp Neurol* **387**, 96-113.
- Kordower J.H., Isacson O., Emerich D.F. (1999) Cellular delivery of trophic factors for the treatment of Huntington's disease: is neuroprotection possible? *Exp.Neurol* **159**, 4-20.
- Kornyei Z., Toth B., Tretter L., Madarasz E. (1998) Effects of retinoic acid on rat forebrain cells derived from embryonic and perinatal rats. *Neurochem.Int.* **33**, 541-549.
- Koroshetz W.J., Jenkins B.G., Rosen B.R., Beal M.F. (1997) Energy metabolism defects in Huntington's disease and effects of coenzyme Q10. *Ann.Neurol* **41**, 160-165.

- Kosinski C.M., Cha J.H., Young A.B., Mangiarini L., Bates G., Schiefer J., Schwarz M. (1999) Intranuclear inclusions in subtypes of striatal neurons in Huntington's disease transgenic mice. *Neuroreport* **10**, 3891-3896.
- Kotzbauer P.T., Lampe P.A., Heuckeroth R.O., Golden J.P., Creedon D.J., Johnson E.M., Jr., Milbrandt J. (1996) Neurturin, a relative of glial-cell-line-derived neurotrophic factor. *Nature* **384**, 467-470.
- Kristal B.S., Stavrovskaya I.G., Narayanan M.V., Krasnikov B.F., Brown A.M., Beal M.F., Friedlander R.M. (2004) The mitochondrial permeability transition as a target for neuroprotection. *J.Bioenerg.Biomembr.* **36**, 309-312.
- Krushel L.A., Connolly J.A., van der K.D. (1989) Pattern formation in the mammalian forebrain: patch neurons from the rat striatum selectively reassociate in vitro. *Brain Res.Dev.Brain Res.* **47**, 137-142.
- Kuhn H.G., Winkler J., Kempermann G., Thal L.J., Gage F.H. (1997) Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain. *J.Neurosci.* **17**, 5820-5829.
- Kupsch A., Oertel W.H., Earl C.D., Sautter J. (1995) Neuronal transplantation and neurotrophic factors in the treatment of Parkinson's disease--update February 1995. *J.Neural Transm.Suppl* **46**, 193-207.
- Kuwert T., Noth J., Scholz D., Schwarz M., Lange H.W., Topper R., Herzog H., Aulich A., Feinendegen L.E. (1993) Comparison of somatosensory evoked potentials with striatal glucose consumption measured by positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Mov Disord.* **8**, 98-106.
- Lacomblez L., Bensimon G., Leigh P.N., Guillet P., Meininger V. (1996) Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* **347**, 1425-1431.
- Lapchak P.A., Miller P.J., Collins F., Jiao S. (1997) Glial cell line-derived neurotrophic factor attenuates behavioural deficits and regulates nigrostriatal dopaminergic and peptidergic markers in 6-hydroxydopamine-lesioned adult rats: comparison of intraventricular and intranigral delivery. *Neuroscience* **78**, 61-72.
- Larkin M. (1999) Parkinson's disease research moves on briskly. *Lancet* **353**, 566.
- Leavitt B.R., Guttman J.A., Hodgson J.G., Kimel G.H., Singaraja R., Vogl A.W., Hayden M.R. (2001) Wild-type huntingtin reduces the cellular toxicity of mutant huntingtin in vivo. *Am.J.Hum.Genet.* **68**, 313-324.
- Lee S.T., Chu K., Park J.E., Lee K., Kang L., Kim S.U., Kim M. (2005) Intravenous administration of human neural stem cells induces functional recovery in Huntington's disease rat model. *Neurosci.Res.* **52**, 243-249.
- Lee W.C., Yoshihara M., Littleton J.T. (2004) Cytoplasmic aggregates trap polyglutamine-containing proteins and block axonal transport in a Drosophila model of Huntington's disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **101**, 3224-3229.

Bibliografia

- Leibrock J., Lottspeich F., Hohn A., Hofer M., Hengerer B., Masiakowski P., Thoenen H., Barde Y.A. (1989) Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* **341**, 149-152.
- Leopold N.A., Kagel M.C. (1985) Dysphagia in Huntington's disease. *Arch.Neurol.* **42**, 57-60.
- Lepore A.C., Han S.S., Tyler-Polsz C.J., Cai J., Rao M.S., Fischer I. (2004) Differential fate of multipotent and lineage-restricted neural precursors following transplantation into the adult CNS. *Neuron Glia Biol.* **1**, 113-126.
- Lepore A.C., Neuhuber B., Connors T.M., Han S.S., Liu Y., Daniels M.P., Rao M.S., Fischer I. (2006) Long-term fate of neural precursor cells following transplantation into developing and adult CNS. *Neuroscience* .
- Lesort M., Lee M., Tucholski J., Johnson G.V. (2003) Cystamine inhibits caspase activity. Implications for the treatment of polyglutamine disorders. *J.Biol.Chem.* **278**, 3825-3830.
- Levi-Montalcini R. (1964) THE NERVE GROWTH FACTOR. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* **118**, 149-170.
- Levi-Montalcini R., Aloe L., Mugnaini E., Oesch F., Thoenen H. (1975) Nerve growth factor induces volume increase and enhances tyrosine hydroxylase synthesis in chemically axotomized sympathetic ganglia of newborn rats. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **72**, 595-599.
- Levi-Montalcini R., Hamburger V. (1951) Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J.Exp.Zool.* **116**, 321-361.
- Levi-Montalcini R., Ohen S. (1956) IN VITRO AND IN VIVO EFFECTS OF A NERVE GROWTH-STIMULATING AGENT ISOLATED FROM SNAKE VENOM. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **42**, 695-699.
- Levine M.S., Klapstein G.J., Koppel A., Gruen E., Cepeda C., Vargas M.E., Jokel E.S., Carpenter E.M., Zanjani H., Hurst R.S., Efstratiadis A., Zeitlin S., Chesselet M.F. (1999) Enhanced sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor activation in transgenic and knockin mouse models of Huntington's disease. *J.Neurosci.Res.* **58**, 515-532.
- Levivier M., Pearlman S.H., Gash D.M., Brotchi J. (1991) [Protective effect of intrastriatal grafts in an experimental model of Huntington's disease. Behavioral and morphological correlation]. *Neurochirurgie* **37**, 148-159.
- Li J.Y., Plomann M., Brundin P. (2003) Huntington's disease: a synaptopathy? *Trends Mol.Med.* **9**, 414-420.
- Li L., Murphy T.H., Hayden M.R., Raymond L.A. (2004) Enhanced striatal NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic currents in a mouse model of Huntington disease. *J.Neurophysiol.* **92**, 2738-2746.
- Liang C.L., Sinton C.M., German D.C. (1996) Midbrain dopaminergic neurons in the mouse: co-localization with Calbindin-D28K and calretinin. *Neuroscience* **75**, 523-533.

- Lie D.C., Song H., Colamarino S.A., Ming G.L., Gage F.H. (2004) Neurogenesis in the adult brain: new strategies for central nervous system diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **44**, 399-421.
- Lin B., Nasir J., Kalchman M.A., McDonald H., Zeisler J., Goldberg Y.P., Hayden M.R. (1995) Structural analysis of the 5' region of mouse and human Huntington disease genes reveals conservation of putative promoter region and di- and trinucleotide polymorphisms. *Genomics* **25**, 707-715.
- Lin C.H., Tallaksen-Greene S., Chien W.M., Cearley J.A., Jackson W.S., Crouse A.B., Ren S., Li X.J., Albin R.L., Detloff P.J. (2001) Neurological abnormalities in a knock-in mouse model of Huntington's disease. *Hum.Mol.Genet.* **10**, 137-144.
- Lin L.F., Doherty D.H., Lile J.D., Bektesh S., Collins F. (1993) GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* **260**, 1130-1132.
- Lin L.F., Mismar D., Lile J.D., Armes L.G., Butler E.T., III, Vannice J.L., Collins F. (1989) Purification, cloning, and expression of ciliary neurotrophic factor (CNTF). *Science* **246**, 1023-1025.
- Lindvall O., Hagell P. (2000) Clinical observations after neural transplantation in Parkinson's disease. *Prog.Brain Res.* **127**, 299-320.
- Lindvall O., Kokaia Z., Bengzon J., Elmer E., Kokaia M. (1994) Neurotrophins and brain insults. *Trends Neurosci.* **17**, 490-496.
- Lindvall O., Kokaia Z., Martinez-Serrano A. (2004) Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work. *Nat.Med.* **10 Suppl**, S42-S50.
- Lione L.A., Carter R.J., Hunt M.J., Bates G.P., Morton A.J., Dunnett S.B. (1999) Selective discrimination learning impairments in mice expressing the human Huntington's disease mutation. *J.Neurosci.* **19**, 10428-10437.
- Lipton S.A., Rosenberg P.A. (1994) Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N.Engl.J.Med.* **330**, 613-622.
- Lisovoski F., Akli S., Peltekian E., Vigne E., Haase G., Perricaudet M., Dreyfus P.A., Kahn A., Peschanski M. (1997) Phenotypic alteration of astrocytes induced by ciliary neurotrophic factor in the intact adult brain, As revealed by adenovirus-mediated gene transfer. *J.Neurosci.* **17**, 7228-7236.
- Lorand L., Parameswaran K.N., Stenberg P., Tong Y.S., Velasco P.T., Jonsson N.A., Mikiver L., Moses P. (1979) Specificity of guinea pig liver transglutaminase for amine substrates. *Biochemistry* **18**, 1756-1765.
- Lu P., Jones L.L., Snyder E.Y., Tuszynski M.H. (2003) Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury. *Exp.Neurol* **181**, 115-129.
- Luesse H.G., Schiefer J., Spruenken A., Puls C., Block F., Kosinski C.M. (2001) Evaluation of R6/2 HD transgenic mice for therapeutic studies in Huntington's disease: behavioral testing and impact of diabetes mellitus. *Behav.Brain Res.* **126**, 185-195.

Bibliografia

- Lundberg C., Field P.M., Ajayi Y.O., Raisman G., Bjorklund A. (1996) Conditionally immortalized neural progenitor cell lines integrate and differentiate after grafting to the adult rat striatum. A combined autoradiographic and electron microscopic study. *Brain Res.* **737**, 295-300.
- Lundberg C., Martinez-Serrano A., Cattaneo E., McKay R.D., Bjorklund A. (1997) Survival, integration, and differentiation of neural stem cell lines after transplantation to the adult rat striatum. *Exp.Neurol* **145**, 342-360.
- Lunkes A., Lindenberg K.S., Ben-Haiem L., Weber C., Devys D., Landwehrmeyer G.B., Mandel J.L., Trottier Y. (2002) Proteases acting on mutant huntingtin generate cleaved products that differentially build up cytoplasmic and nuclear inclusions. *Mol.Cell* **10**, 259-269.
- Lunkes A., Mandel J.L. (1998) A cellular model that recapitulates major pathogenic steps of Huntington's disease. *Hum.Mol.Genet.* **7**, 1355-1361.
- Lyons W.E., Mamounas L.A., Ricaurte G.A., Coppola V., Reid S.W., Bora S.H., Wihler C., Koliatsos V.E., Tessarollo L. (1999) Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **96**, 15239-15244.
- Maat-Schieman M.L., Dorsman J.C., Smoor M.A., Siesling S., van Duinen S.G., Verschuuren J.J., Den Dunnen J.T., Van Ommen G.J., Roos R.A. (1999) Distribution of inclusions in neuronal nuclei and dystrophic neurites in Huntington disease brain. *J.Neuropathol.Exp.Neurol* **58**, 129-137.
- MacDonald V., Halliday G. (2002) Pyramidal cell loss in motor cortices in Huntington's disease. *Neurobiol.Dis.* **10**, 378-386.
- MacGibbon G.A., Hamilton L.C., Crocker S.F., Costain W.J., Murphy K.M., Robertson H.A., ovan-Wright E.M. (2002) Immediate-early gene response to methamphetamine, haloperidol, and quinolinic acid is not impaired in Huntington's disease transgenic mice. *J.Neurosci.Res.* **67**, 372-378.
- Maden M., Holder N. (1991) The involvement of retinoic acid in the development of the vertebrate central nervous system. *Development* **Suppl 2**, 87-94.
- Madrazo I., Franco-Bourland R.E., Castrejon H., Cuevas C., Ostrosky-Solis F. (1995) Fetal striatal homotransplantation for Huntington's disease: first two case reports. *Neurol Res.* **17**, 312-315.
- Magavi S.S., Leavitt B.R., Macklis J.D. (2000) Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* **405**, 951-955.
- Maisonpierre P.C., Belluscio L., Squinto S., Ip N.Y., Furth M.E., Lindsay R.M., Yancopoulos G.D. (1990) Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science* **247**, 1446-1451.
- Majumder P., Chattopadhyay B., Mazumder A., Das P., Bhattacharyya N.P. (2006) Induction of apoptosis in cells expressing exogenous Hipp1, a molecular partner of huntingtin-interacting protein Hip1. *Neurobiol.Dis.* **22**, 242-256.

- Mangiarini L., Sathasivam K., Seller M., Cozens B., Harper A., Hetherington C., Lawton M., Trotter Y., Lehrach H., Davies S.W., Bates G.P. (1996) Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell* **87**, 493-506.
- Mann D.M., Oliver R., Snowden J.S. (1993) The topographic distribution of brain atrophy in Huntington's disease and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol. (Berl)* **85**, 553-559.
- Marco S., Canudas A.M., Canals J.M., Gavalda N., Perez-Navarro E., Alberch J. (2002a) Excitatory amino acids differentially regulate the expression of GDNF, neurturin, and their receptors in the adult rat striatum. *Exp. Neurol* **174**, 243-252.
- Marco S., Perez-Navarro E., Tolosa E., Arenas E., Alberch J. (2002b) Striatopallidal neurons are selectively protected by neurturin in an excitotoxic model of Huntington's disease. *J. Neurobiol.* **50**, 323-332.
- Martin D., Merkel E., Tucker K.K., McManaman J.L., Albert D., Relton J., Russell D.A. (1996) Cachectic effect of ciliary neurotrophic factor on innervated skeletal muscle. *Am. J. Physiol* **271**, R1422-R1428.
- Martin-Aparicio E., Avila J., Lucas J.J. (2002) Nuclear localization of N-terminal mutant huntingtin is cell cycle dependent. *Eur. J. Neurosci.* **16**, 355-359.
- Martin-Aparicio E., Yamamoto A., Hernandez F., Hen R., Avila J., Lucas J.J. (2001) Proteasomal-dependent aggregate reversal and absence of cell death in a conditional mouse model of Huntington's disease. *J. Neurosci.* **21**, 8772-8781.
- Martindale D., Hackam A., Wieczorek A., Ellerby L., Wellington C., McCutcheon K., Singaraja R., Kazemi-Esfarjani P., Devon R., Kim S.U., Bredesen D.E., Tufaro F., Hayden M.R. (1998) Length of huntingtin and its polyglutamine tract influences localization and frequency of intracellular aggregates. *Nat. Genet.* **18**, 150-154.
- Martinez-Serrano A., Bjorklund A. (1997) Immortalized neural progenitor cells for CNS gene transfer and repair. *Trends Neurosci.* **20**, 530-538.
- Martinez-Serrano A., Hantzopoulos P.A., Bjorklund A. (1996) Ex vivo gene transfer of brain-derived neurotrophic factor to the intact rat forebrain: neurotrophic effects on cholinergic neurons. *Eur. J. Neurosci.* **8**, 727-735.
- Mattson M.P. (2002) Accomplices to neuronal death. *Nature* **415**, 377-379.
- Mattson M.P., Lovell M.A., Furukawa K., Markesbery W.R. (1995) Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca²⁺ concentration, and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. *J. Neurochem.* **65**, 1740-1751.
- Mattson B., Sorensen J.C., Zimmer J., Johansson B.B. (1997) Neural grafting to experimental neocortical infarcts improves behavioral outcome and reduces thalamic atrophy in rats housed in enriched but not in standard environments. *Stroke* **28**, 1225-1231.

Bibliografia

- McBride J.L., Behrstock S.P., Chen E.Y., Jakel R.J., Siegel I., Svendsen C.N., Kordower J.H. (2004) Human neural stem cell transplants improve motor function in a rat model of Huntington's disease. *J.Comp Neurol* **475**, 211-219.
- McCampbell A., Taye A.A., Whitty L., Penney E., Steffan J.S., Fischbeck K.H. (2001) Histone deacetylase inhibitors reduce polyglutamine toxicity. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **98**, 15179-15184.
- McCampbell A., Taylor J.P., Taye A.A., Robitschek J., Li M., Walcott J., Merry D., Chai Y., Paulson H., Sobue G., Fischbeck K.H. (2000) CREB-binding protein sequestration by expanded polyglutamine. *Hum.Mol.Genet.* **9**, 2197-2202.
- McGeer P.L., McGeer E.G. (1978) Intracerebral injections of kainic acid and tetanus toxin: possible models for the signs of chorea and dystonia. *Adv.Neurol* **21**, 331-338.
- McMurray C.T. (2001) Huntington's disease: new hope for therapeutics. *Trends Neurosci.* **24**, S32-S38.
- McNaught K.S., Perl D.P., Brownell A.L., Olanow C.W. (2004) Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann.Neurol.* **56**, 149-162.
- Meade C.A., Deng Y.P., Fusco F.R., Del M.N., Hersch S., Goldowitz D., Reiner A. (2002) Cellular localization and development of neuronal intranuclear inclusions in striatal and cortical neurons in R6/2 transgenic mice. *J.Comp Neurol* **449**, 241-269.
- Menalled L.B., Chesselet M.F. (2002) Mouse models of Huntington's disease. *Trends Pharmacol Sci.* **23**, 32-39.
- Menalled L.B., Sison J.D., Dragatsis I., Zeitlin S., Chesselet M.F. (2003) Time course of early motor and neuropathological anomalies in a knock-in mouse model of Huntington's disease with 140 CAG repeats. *J.Comp Neurol* **465**, 11-26.
- Menei P., Pean J.M., Nerriere-Daguin V., Jollivet C., Brachet P., Benoit J.P. (2000) Intracerebral implantation of NGF-releasing biodegradable microspheres protects striatum against excitotoxic damage. *Exp.Neurol* **161**, 259-272.
- Metzler M., Chen N., Helgason C.D., Graham R.K., Nichol K., McCutcheon K., Nasir J., Humphries R.K., Raymond L.A., Hayden M.R. (1999) Life without huntingtin: normal differentiation into functional neurons. *J.Neurochem.* **72**, 1009-1018.
- Metzler M., Helgason C.D., Dragatsis I., Zhang T., Gan L., Pineault N., Zeitlin S.O., Humphries R.K., Hayden M.R. (2000) Huntingtin is required for normal hematopoiesis. *Hum.Mol.Genet.* **9**, 387-394.
- Milbrandt J., de Sauvage F.J., Fahrner T.J., Baloh R.H., Leitner M.L., Tansey M.G., Lampe P.A., Heuckeroth R.O., Kotzbauer P.T., Simburger K.S., Golden J.P., Davies J.A., Vejsada R., Kato A.C., Hynes M., Sherman D., Nishimura M., Wang L.C., Vandlen R., Moffat B., Klein R.D., Poulsen K., Gray C., Garcés A., Johnson E.M., Jr., . (1998) Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin. *Neuron* **20**, 245-253.

- Miller V.M., Nelson R.F., Gouvion C.M., Williams A., Rodriguez-Lebron E., Harper S.Q., Davidson B.L., Rebagliati M.R., Paulson H.L. (2005) CHIP suppresses polyglutamine aggregation and toxicity in vitro and in vivo. *J.Neurosci.* **25**, 9152-9161.
- Mittoux V., Joseph J.M., Conde F., Palfi S., Dautry C., Poyot T., Bloch J., Deglon N., Ouary S., Nimchinsky E.A., Brouillet E., Hof P.R., Peschanski M., Aebischer P., Hantraye P. (2000) Restoration of cognitive and motor functions by ciliary neurotrophic factor in a primate model of Huntington's disease. *Hum. Gene Ther.* **11**, 1177-1187.
- Mizuno K., Carnahan J., Nawa H. (1994) Brain-derived neurotrophic factor promotes differentiation of striatal GABAergic neurons. *Dev.Biol.* **165**, 243-256.
- Mogi M., Togari A., Kondo T., Mizuno Y., Komure O., Kuno S., Ichinose H., Nagatsu T. (1999) Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci.Lett.* **270**, 45-48.
- Monje M.L., Toda H., Palmer T.D. (2003) Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* **302**, 1760-1765.
- Montoya A., Price B.H., Menear M., Lepage M. (2006) Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *J.Psychiatry Neurosci.* **31**, 21-29.
- Morton A.J., Leavens W. (2000) Mice transgenic for the human Huntington's disease mutation have reduced sensitivity to kainic acid toxicity. *Brain Res.Bull.* **52**, 51-59.
- Muchowski P.J., Wacker J.L. (2005) Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones. *Nat.Rev Neurosci.* **6**, 11-22.
- Mufson E.J., Kroin J.S., Liu Y.T., Sobreviela T., Penn R.D., Miller J.A., Kordower J.H. (1996) Intrastratial and intraventricular infusion of brain-derived neurotrophic factor in the cynomologous monkey: distribution, retrograde transport and co-localization with substantia nigra dopamine-containing neurons. *Neuroscience* **71**, 179-191.
- Mufson E.J., Kroin J.S., Sobreviela T., Burke M.A., Kordower J.H., Penn R.D., Miller J.A. (1994) Intrastratial infusions of brain-derived neurotrophic factor: retrograde transport and colocalization with dopamine containing substantia nigra neurons in rat. *Exp.Neurol* **129**, 15-26.
- Murphy K.P., Carter R.J., Lione L.A., Mangiarini L., Mahal A., Bates G.P., Dunnett S.B., Morton A.J. (2000) Abnormal synaptic plasticity and impaired spatial cognition in mice transgenic for exon 1 of the human Huntington's disease mutation. *J.Neurosci.* **20**, 5115-5123.
- Myers R.H., Vonsattel J.P., Stevens T.J., Cupples L.A., Richardson E.P., Martin J.B., Bird E.D. (1988) Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington's disease. *Neurology* **38**, 341-347.
- Nagatsu T., Mogi M., Ichinose H., Togari A. (2000) Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. *J.Neural Transm.Suppl* 277-290.
- Naka F., Narita N., Okado N., Narita M. (2005) Modification of AMPA receptor properties following environmental enrichment. *Brain Dev.* **27**, 275-278.

Bibliografia

- Nakao N., Brundin P., Funa K., Lindvall O., Odin P. (1995a) Trophic and protective actions of brain-derived neurotrophic factor on striatal DARPP-32-containing neurons in vitro. *Brain Res.Dev.Brain Res.* **90**, 92-101.
- Nakao N., Kokaia Z., Odin P., Lindvall O. (1995b) Protective effects of BDNF and NT-3 but not PDGF against hypoglycemic injury to cultured striatal neurons. *Exp.Neurol* **131**, 1-10.
- Nakao N., Ogura M., Nakai K., Itakura T. (1999) Embryonic striatal grafts restore neuronal activity of the globus pallidus in a rodent model of Huntington's disease. *Neuroscience* **88**, 469-477.
- Nakatomi H., Kuriu T., Okabe S., Yamamoto S., Hatano O., Kawahara N., Tamura A., Kirino T., Nakafuku M. (2002) Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell* **110**, 429-441.
- Napolitano M., Centonze D., Gubellini P., Rossi S., Spiezia S., Bernardi G., Gulino A., Calabresi P. (2004) Inhibition of mitochondrial complex II alters striatal expression of genes involved in glutamatergic and dopaminergic signaling: possible implications for Huntington's disease. *Neurobiol.Dis.* **15**, 407-414.
- Nasir J., Floresco S.B., O'Kusky J.R., Diewert V.M., Richman J.M., Zeisler J., Borowski A., Marth J.D., Phillips A.G., Hayden M.R. (1995) Targeted disruption of the Huntington's disease gene results in embryonic lethality and behavioral and morphological changes in heterozygotes. *Cell* **81**, 811-823.
- Nishi R., Berg D.K. (1981) Two components from eye tissue that differentially stimulate the growth and development of ciliary ganglion neurons in cell culture. *J.Neurosci.* **1**, 505-513.
- Nottebohm F. (2002) Neuronal replacement in adult brain. *Brain Res.Bull.* **57**, 737-749.
- Nucifora F.C., Jr., Sasaki M., Peters M.F., Huang H., Cooper J.K., Yamada M., Takahashi H., Tsuji S., Troncoso J., Dawson V.L., Dawson T.M., Ross C.A. (2001) Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science* **291**, 2423-2428.
- Oertel W.H., Tappaz M.L., Berod A., Mugnaini E. (1982) Two-color immunohistochemistry for dopamine and GABA neurons in rat substantia nigra and zona incerta. *Brain Res.Bull.* **9**, 463-474.
- Ohen S., Levi-Montalcini R. (1956) A NERVE GROWTH-STIMULATING FACTOR ISOLATED FROM SNAKE VENOM. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **42**, 571-574.
- Olney J.W. (1969) Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* **164**, 719-721.
- Opal P., Zoghbi H.Y. (2002) The role of chaperones in polyglutamine disease. *Trends Mol.Med.* **8**, 232-236.
- Oppenheim R.W. (1991) Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci.* **14**, 453-501.
- Oppenheim R.W., Prevette D., Yin Q.W., Collins F., MacDonald J. (1991) Control of embryonic motoneuron survival in vivo by ciliary neurotrophic factor. *Science* **251**, 1616-1618.

- Ordway J.M., Tallaksen-Greene S., Gutekunst C.A., Bernstein E.M., Cearley J.A., Wiener H.W., Dure L.S., Lindsey R., Hersch S.M., Jope R.S., Albin R.L., Detloff P.J. (1997) Ectopically expressed CAG repeats cause intranuclear inclusions and a progressive late onset neurological phenotype in the mouse. *Cell* **91**, 753-763.
- Palfi S., Conde F., Riche D., Brouillet E., Dautry C., Mittoux V., Chibois A., Peschanski M., Hantraye P. (1998a) Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease. *Nat.Med.* **4**, 963-966.
- Palfi S., Ferrante R.J., Brouillet E., Beal M.F., Dolan R., Guyot M.C., Peschanski M., Hantraye P. (1996) Chronic 3-nitropropionic acid treatment in baboons replicates the cognitive and motor deficits of Huntington's disease. *J.Neurosci.* **16**, 3019-3025.
- Palfi S., Nguyen J.P., Brugieres P., Le G.C., Hantraye P., Remy P., Rostaing S., Defer G.L., Cesaro P., Keravel Y., Peschanski M. (1998b) MRI-stereotactical approach for neural grafting in basal ganglia disorders. *Exp.Neurol* **150**, 272-281.
- Palfi S., Riche D., Brouillet E., Guyot M.C., Mary V., Wahl F., Peschanski M., Stutzmann J.M., Hantraye P. (1997) Riluzole reduces incidence of abnormal movements but not striatal cell death in a primate model of progressive striatal degeneration. *Exp.Neurol.* **146**, 135-141.
- Panov A.V., Gutekunst C.A., Leavitt B.R., Hayden M.R., Burke J.R., Strittmatter W.J., Greenamyre J.T. (2002) Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines. *Nat.Neurosci.* **5**, 731-736.
- Papalexi E., Persson A., Bjorkqvist M., Petersen A., Woodman B., Bates G.P., Sundler F., Mulder H., Brundin P., Popovic N. (2005) Reduction of GnRH and infertility in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Eur.J.Neurosci.* **22**, 1541-1546.
- Papapetropoulos S., Mash D.C. (2005) Visual hallucinations in progressive supranuclear palsy. *Eur.Neurol* **54**, 217-219.
- Parain K., Murer M.G., Yan Q., Faucheux B., Agid Y., Hirsch E., Raisman-Vozari R. (1999) Reduced expression of brain-derived neurotrophic factor protein in Parkinson's disease substantia nigra. *Neuroreport* **10**, 557-561.
- Parent A., Hazrati L.N. (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res.Brain Res.Rev.* **20**, 91-127.
- Parent J.M., Vexler Z.S., Gong C., Derugin N., Ferriero D.M. (2002) Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. *Ann.Neurol* **52**, 802-813.
- Park C.K., Ju W.K., Hofmann H.D., Kirsch M., Ki K.J., Chun M.H., Lee M.Y. (2000) Differential regulation of ciliary neurotrophic factor and its receptor in the rat hippocampus following transient global ischemia. *Brain Res.* **861**, 345-353.
- Park K.I., Ourednik J., Ourednik V., Taylor R.M., Aboody K.S., Auguste K.I., Lachyankar M.B., Redmond D.E., Snyder E.Y. (2002) Global gene and cell replacement strategies via stem cells. *Gene Ther.* **9**, 613-624.
- Pastuszko A., Wilson D.F., Erecinska M. (1986) A role for transglutaminase in neurotransmitter release by rat brain synaptosomes. *J.Neurochem.* **46**, 499-508.

Bibliografía

- Patel N.K., Bunnage M., Plaha P., Svendsen C.N., Heywood P., Gill S.S. (2005) Intraputamenal infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in PD: a two-year outcome study. *Ann.Neurol.* **57**, 298-302.
- Perez M.K., Paulson H.L., Pendse S.J., Saionz S.J., Bonini N.M., Pittman R.N. (1998) Recruitment and the role of nuclear localization in polyglutamine-mediated aggregation. *J.Cell Biol.* **143**, 1457-1470.
- Perez-Navarro E., Akerud P., Marco S., Canals J.M., Tolosa E., Arenas E., Alberch J. (2000a) Neurturin protects striatal projection neurons but not interneurons in a rat model of Huntington's disease. *Neuroscience* **98**, 89-96.
- Perez-Navarro E., Alberch J. (1995) Protective role of nerve growth factor against excitatory amino acid injury during neostriatal cholinergic neurons postnatal development. *Exp.Neurol.* **135**, 146-152.
- Perez-Navarro E., Alberch J., Neveu I., Arenas E. (1999a) Brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3 and neurotrophin-4/5 differentially regulate the phenotype and prevent degenerative changes in striatal projection neurons after excitotoxicity in vivo. *Neuroscience* **91**, 1257-1264.
- Perez-Navarro E., Arenas E., Marco S., Alberch J. (1999b) Intra-striatal grafting of a GDNF-producing cell line protects striatonigral neurons from quinolinic acid excitotoxicity in vivo. *Eur.J.Neurosci.* **11**, 241-249.
- Perez-Navarro E., Arenas E., Reiriz J., Calvo N., Alberch J. (1996) Glial cell line-derived neurotrophic factor protects striatal calbindin-immunoreactive neurons from excitotoxic damage. *Neuroscience* **75**, 345-352.
- Perez-Navarro E., Canudas A.M., Akerund P., Alberch J., Arenas E. (2000b) Brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4/5 prevent the death of striatal projection neurons in a rodent model of Huntington's disease. *J.Neurochem.* **75**, 2190-2199.
- Perez-Navarro E., Gavaldà N., Gratacos E., Alberch J. (2005) Brain-derived neurotrophic factor prevents changes in Bcl-2 family members and caspase-3 activation induced by excitotoxicity in the striatum. *J.Neurochem.* **92**, 678-691.
- Petersen A., Brundin P. (1999) Effects of ciliary neurotrophic factor on excitotoxicity and calcium-ionophore A23187-induced cell death in cultured embryonic striatal neurons. *Exp.Neurol.* **160**, 402-412.
- Peterson D.A. (2002) Stem cells in brain plasticity and repair. *Curr.Opin.Pharmacol* **2**, 34-42.
- Philpott L.M., Kopyov O.V., Lee A.J., Jacques S., Duma C.M., Caine S., Yang M., Eagle K.S. (1997) Neuropsychological functioning following fetal striatal transplantation in Huntington's chorea: three case presentations. *Cell Transplant.* **6**, 203-212.
- Piccini P. (2002) Dyskinesias after transplantation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* **1**, 472.
- Polgar S., Morris M.E., Reilly S., Bilney B., Sanberg P.R. (2003) Reconstructive neurosurgery for Parkinson's disease: a systematic review and preliminary meta-analysis. *Brain Res.Bull.* **60**, 1-24.

- Poo M.M. (2001) Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat.Rev Neurosci.* **2**, 24-32.
- Popovic N., Maingay M., Kirik D., Brundin P. (2005) Lentiviral gene delivery of GDNF into the striatum of R6/2 Huntington mice fails to attenuate behavioral and neuropathological changes. *Exp.Neurol* **193**, 65-74.
- Pratley R.E., Salbe A.D., Ravussin E., Caviness J.N. (2000) Higher sedentary energy expenditure in patients with Huntington's disease. *Ann.Neurol.* **47**, 64-70.
- Preusser M., Strobel T., Gelpi E., Eiler M., Broessner G., Schmutzhard E., Budka H. (2006) Alzheimer-type neuropathology in a 28 year old patient with iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *J.Neurol Neurosurg.Psychiatry* **77**, 413-416.
- Ramirez B.U., Retamal L., Vergara C. (2003) Ciliary neurotrophic factor (CNTF) affects the excitable and contractile properties of innervated skeletal muscles. *Biol.Res.* **36**, 303-312.
- Reddy P.H., Williams M., Charles V., Garrett L., Pike-Buchanan L., Whetsell W.O., Jr., Miller G., Tagle D.A. (1998) Behavioural abnormalities and selective neuronal loss in HD transgenic mice expressing mutated full-length HD cDNA. *Nat.Genet.* **20**, 198-202.
- Reddy P.H., Williams M., Tagle D.A. (1999) Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Neurosci.* **22**, 248-255.
- Reiner A., Albin R.L., Anderson K.D., D'Amato C.J., Penney J.B., Young A.B. (1988) Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **85**, 5733-5737.
- Resibois A., Rogers J.H. (1992) Calretinin in rat brain: an immunohistochemical study. *Neuroscience* **46**, 101-134.
- Reynolds G.P., Dalton C.F., Tillery C.L., Mangiarini L., Davies S.W., Bates G.P. (1999) Brain neurotransmitter deficits in mice transgenic for the Huntington's disease mutation. *J.Neurochem.* **72**, 1773-1776.
- Richfield E.K., Maguire-Zeiss K.A., Vonkeman H.E., Voorn P. (1995) Preferential loss of preproenkephalin versus preprotachykinin neurons from the striatum of Huntington's disease patients. *Ann.Neurol.* **38**, 852-861.
- Rigamonti D., Bauer J.H., De Fraja C., Conti L., Sipione S., Sciorati C., Clementi E., Hackam A., Hayden M.R., Li Y., Cooper J.K., Ross C.A., Govoni S., Vincenz C., Cattaneo E. (2000) Wild-type huntingtin protects from apoptosis upstream of caspase-3. *J.Neurosci.* **20**, 3705-3713.
- Rigamonti D., Sipione S., Goffredo D., Zuccato C., Fossale E., Cattaneo E. (2001) Huntingtin's neuroprotective activity occurs via inhibition of procaspase-9 processing. *J.Biol.Chem.* **276**, 14545-14548.
- Rite I., Machado A., Cano J., Venero J.L. (2005) Divergent regulatory mechanisms governing BDNF mRNA expression in cerebral cortex and substantia nigra in response to striatal target ablation. *Exp.Neurol* **192**, 142-155.

Bibliografía

- Rite I., Venero J.L., Tomas-Camardiel M., Machado A., Cano J. (2003) Expression of BDNF mRNA in substantia nigra is dependent on target integrity and independent of neuronal activation. *J.Neurochem.* **87**, 709-721.
- Rogers J.H. (1992) Immunohistochemical markers in rat brain: colocalization of calretinin and calbindin-D28k with tyrosine hydroxylase. *Brain Res.* **587**, 203-210.
- Ron D., Janak P.H. (2005) GDNF and addiction. *Rev Neurosci.* **16**, 277-285.
- Rosas H.D., Koroshetz W.J., Jenkins B.G., Chen Y.I., Hayden D.L., Beal M.F., Cudkovicz M.E. (1999) Riluzole therapy in Huntington's disease (HD). *Mov Disord.* **14**, 326-330.
- Rosenberg M.B., Friedmann T., Robertson R.C., Tuszynski M., Wolff J.A., Breakefield X.O., Gage F.H. (1988) Grafting genetically modified cells to the damaged brain: restorative effects of NGF expression. *Science* **242**, 1575-1578.
- Rosenblad C., Gronborg M., Hansen C., Blom N., Meyer M., Johansen J., Dago L., Kirik D., Patel U.A., Lundberg C., Trono D., Bjorklund A., Johansen T.E. (2000) In vivo protection of nigral dopamine neurons by lentiviral gene transfer of the novel GDNF-family member neublastin/artemin. *Mol.Cell Neurosci.* **15**, 199-214.
- Rosenblatt A., Leroi I. (2000) Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* **41**, 24-30.
- Ross S.A., McCaffery P.J., Drager U.C., De Luca L.M. (2000) Retinoids in embryonal development. *Physiol Rev* **80**, 1021-1054.
- Rosser A.E., Barker R.A., Harrower T., Watts C., Farrington M., Ho A.K., Burnstein R.M., Menon D.K., Gillard J.H., Pickard J., Dunnett S.B. (2002) Unilateral transplantation of human primary fetal tissue in four patients with Huntington's disease: NEST-UK safety report ISRCTN no 36485475. *J.Neurol Neurosurg.Psychiatry* **73**, 678-685.
- Rossi F., Cattaneo E. (2002) Opinion: neural stem cell therapy for neurological diseases: dreams and reality. *Nat.Rev Neurosci.* **3**, 401-409.
- Rubinsztein D.C. (2002) Lessons from animal models of Huntington's disease. *Trends Genet.* **18**, 202-209.
- Rubio F., Kokaia Z., Arco A., Garcia-Simon M., Snyder E., Lindvall O., Satrustegui J., Martinez-Serrano A. (1999) BDNF gene transfer to the mammalian brain using CNS-derived neural precursors. *Gene Ther.* **6**, 1851-1866.
- Ryu M.Y., Lee M.A., Ahn Y.H., Kim K.S., Yoon S.H., Snyder E.Y., Cho K.G., Kim S.U. (2005) Brain transplantation of neural stem cells cotransduced with tyrosine hydroxylase and GTP cyclohydrolase 1 in Parkinsonian rats. *Cell Transplant.* **14**, 193-202.
- Sajadi A., Bensadoun J.C., Schneider B.L., Lo B.C., Aebischer P. (2005) Transient striatal delivery of GDNF via encapsulated cells leads to sustained behavioral improvement in a bilateral model of Parkinson disease. *Neurobiol.Dis.*
- Sanchez I., Mahlke C., Yuan J. (2003) Pivotal role of oligomerization in expanded polyglutamine neurodegenerative disorders. *Nature* **421**, 373-379.

- Sanchez I., Xu C.J., Juo P., Kakizaka A., Blenis J., Yuan J. (1999) Caspase-8 is required for cell death induced by expanded polyglutamine repeats. *Neuron* **22**, 623-633.
- Sanchez-Pernaute R., Studer L., Ferrari D., Perrier A., Lee H., Vinuela A., Isacson O. (2005) Long-term survival of dopamine neurons derived from parthenogenetic primate embryonic stem cells (cyno-1) after transplantation. *Stem Cells* **23**, 914-922.
- Sapp E., Ge P., Aizawa H., Bird E., Penney J., Young A.B., Vonsattel J.P., DiFiglia M. (1995) Evidence for a preferential loss of enkephalin immunoreactivity in the external globus pallidus in low grade Huntington's disease using high resolution image analysis. *Neuroscience* **64**, 397-404.
- Sapp E., Schwarz C., Chase K., Bhide P.G., Young A.B., Penney J., Vonsattel J.P., Aronin N., DiFiglia M. (1997) Huntingtin localization in brains of normal and Huntington's disease patients. *Ann.Neurol.* **42**, 604-612.
- Sariola H., Sainio K., Arumae U., Saarma M. (1994) Neurotrophins and ciliary neurotrophic factor: their biology and pathology. *Ann.Med.* **26**, 355-363.
- Sathasivam K., Hobbs C., Turmaine M., Mangiarini L., Mahal A., Bertaux F., Wanker E.E., Doherty P., Davies S.W., Bates G.P. (1999) Formation of polyglutamine inclusions in non-CNS tissue. *Hum.Mol.Genet.* **8**, 813-822.
- Saudou F., Finkbeiner S., Devys D., Greenberg M.E. (1998) Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* **95**, 55-66.
- Saulle E., Gubellini P., Picconi B., Centonze D., Tropepi D., Pisani A., Morari M., Marti M., Rossi L., Papa M., Bernardi G., Calabresi P. (2004) Neuronal vulnerability following inhibition of mitochondrial complex II: a possible ionic mechanism for Huntington's disease. *Mol.Cell Neurosci.* **25**, 9-20.
- Schaar D.G., Sieber B.A., Dreyfus C.F., Black I.B. (1993) Regional and cell-specific expression of GDNF in rat brain. *Exp.Neurol.* **124**, 368-371.
- Schiefer J., Landwehrmeyer G.B., Luesse H.G., Sprunken A., Puls C., Milkereit A., Milkereit E., Kosinski C.M. (2002) Riluzole prolongs survival time and alters nuclear inclusion formation in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Mov Disord.* **17**, 748-757.
- Schilling G., Becher M.W., Sharp A.H., Jinnah H.A., Duan K., Kotzuk J.A., Slunt H.H., Ratovitski T., Cooper J.K., Jenkins N.A., Copeland N.G., Price D.L., Ross C.A., Borchelt D.R. (1999) Intranuclear inclusions and neuritic aggregates in transgenic mice expressing a mutant N-terminal fragment of huntingtin. *Hum.Mol.Genet.* **8**, 397-407.
- Schilling G., Coonfield M.L., Ross C.A., Borchelt D.R. (2001) Coenzyme Q10 and remacemide hydrochloride ameliorate motor deficits in a Huntington's disease transgenic mouse model. *Neurosci.Lett.* **315**, 149-153.
- Schoepp D.D., Sacca A.I. (1994) Metabotropic glutamate receptors and neuronal degenerative disorders. *Neurobiol.Aging* **15**, 261-263.

Bibliografia

- Schubert U., Anton L.C., Gibbs J., Norbury C.C., Yewdell J.W., Bennink J.R. (2000) Rapid degradation of a large fraction of newly synthesized proteins by proteasomes. *Nature* **404**, 770-774.
- Schuster B., Kovaleva M., Sun Y., Regenhard P., Matthews V., Grotzinger J., Rose-John S., Kallen K.J. (2003) Signaling of human ciliary neurotrophic factor (CNTF) revisited. The interleukin-6 receptor can serve as an alpha-receptor for CTNF. *J.Biol.Chem.* **278**, 9528-9535.
- Sedvall G., Karlsson P., Lundin A., Anvret M., Suhara T., Halldin C., Farde L. (1994) Dopamine D1 receptor number--a sensitive PET marker for early brain degeneration in Huntington's disease. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* **243**, 249-255.
- Segalat L., Neri C. (2003) [C. elegans as a model for human inherited degenerative diseases]. *Med.Sci.(Paris)* **19**, 1218-1225.
- Seppi K., Mueller J., Bodner T., Brandauer E., Benke T., Weirich-Schwaiger H., Poewe W., Wenning G.K. (2001) Riluzole in Huntington's disease (HD): an open label study with one year follow up. *J.Neurol* **248**, 866-869.
- Shindo T., Matsumoto Y., Wang Q., Kawai N., Tamiya T., Nagao S. (2006) Differences in the neuronal stem cells survival, neuronal differentiation and neurological improvement after transplantation of neural stem cells between mild and severe experimental traumatic brain injury. *J.Med.Invest* **53**, 42-51.
- Shingo T., Sorokan S.T., Shimazaki T., Weiss S. (2001) Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J.Neurosci.* **21**, 9733-9743.
- Shults C.W., Haas R.H., Beal M.F. (1999) A possible role of coenzyme Q10 in the etiology and treatment of Parkinson's disease. *Biofactors* **9**, 267-272.
- Sieber-Blum M. (1991) Role of the neurotrophic factors BDNF and NGF in the commitment of pluripotent neural crest cells. *Neuron* **6**, 949-955.
- Slevin J.T., Gash D.M., Smith C.D., Gerhardt G.A., Kryscio R., Chebroly H., Walton A., Wagner R., Young A.B. (2006) Unilateral intraputamin glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: response to 1 year each of treatment and withdrawal. *Neurosurg.Focus.* **20**, E1.
- Slow E.J., Graham R.K., Hayden M.R. (2006) To be or not to be toxic: aggregations in Huntington and Alzheimer disease. *Trends Genet.* **22**, 408-411.
- Smith D.L., Portier R., Woodman B., Hockly E., Mahal A., Klunk W.E., Li X.J., Wanker E., Murray K.D., Bates G.P. (2001) Inhibition of polyglutamine aggregation in R6/2 HD brain slices-complex dose-response profiles. *Neurobiol.Dis.* **8**, 1017-1026.
- Smith D.L., Woodman B., Mahal A., Sathasivam K., Ghazi-Noori S., Lowden P.A., Bates G.P., Hockly E. (2003) Minocycline and doxycycline are not beneficial in a model of Huntington's disease. *Ann.Neurol* **54**, 186-196.

- Smith Y., Bevan M.D., Shink E., Bolam J.P. (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* **86**, 353-387.
- Snell R.G., MacMillan J.C., Cheadle J.P., Fenton I., Lazarou L.P., Davies P., MacDonald M.E., Gusella J.F., Harper P.S., Shaw D.J. (1993) Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nat.Genet.* **4**, 393-397.
- Snyder E.Y., Taylor R.M., Wolfe J.H. (1995) Neural progenitor cell engraftment corrects lysosomal storage throughout the MPS VII mouse brain. *Nature* **374**, 367-370.
- Snyder E.Y., Yoon C., Flax J.D., Macklis J.D. (1997) Multipotent neural precursors can differentiate toward replacement of neurons undergoing targeted apoptotic degeneration in adult mouse neocortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **94**, 11663-11668.
- Sofroniew M.V., Galletly N.P., Isacson O., Svendsen C.N. (1990) Survival of adult basal forebrain cholinergic neurons after loss of target neurons. *Science* **247**, 338-342.
- Song H., Stevens C.F., Gage F.H. (2002) Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* **417**, 39-44.
- Sotelo C., Alvarado-Mallart R.M. (1991) The reconstruction of cerebellar circuits. *Trends Neurosci.* **14**, 350-355.
- Sotrel A., Paskevich P.A., Kiely D.K., Bird E.D., Williams R.S., Myers R.H. (1991) Morphometric analysis of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *Neurology* **41**, 1117-1123.
- Spenger C., Hyman C., Studer L., Egli M., Evtouchenko L., Jackson C., hl-Jorgensen A., Lindsay R.M., Seiler R.W. (1995) Effects of BDNF on dopaminergic, serotonergic, and GABAergic neurons in cultures of human fetal ventral mesencephalon. *Exp.Neurol* **133**, 50-63.
- Spitzer N.C., Debaca R.C., Allen K.A., Holliday J. (1993) Calcium dependence of differentiation of GABA immunoreactivity in spinal neurons. *J.Comp Neurol* **337**, 168-175.
- Spitzer N.C., Lautermilch N.J., Smith R.D., Gomez T.M. (2000) Coding of neuronal differentiation by calcium transients. *Bioessays* **22**, 811-817.
- Steffan J.S., Bodai L., Pallos J., Poelman M., McCampbell A., Apostol B.L., Kazantsev A., Schmidt E., Zhu Y.Z., Greenwald M., Kurokawa R., Housman D.E., Jackson G.R., Marsh J.L., Thompson L.M. (2001) Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in Drosophila. *Nature* **413**, 739-743.
- Stockli K.A., Lottspeich F., Sendtner M., Masiakowski P., Carroll P., Gotz R., Lindholm D., Thoenen H. (1989) Molecular cloning, expression and regional distribution of rat ciliary neurotrophic factor. *Nature* **342**, 920-923.
- Sugars K.L., Rubinsztein D.C. (2003) Transcriptional abnormalities in Huntington disease. *Trends Genet.* **19**, 233-238.
- Sun M., Kong L., Wang X., Lu X.G., Gao Q., Geller A.I. (2005) Comparison of the capability of GDNF, BDNF, or both, to protect nigrostriatal neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res.* **1052**, 119-129.

Bibliografia

- Sun Y., Savanenin A., Reddy P.H., Liu Y.F. (2001) Polyglutamine-expanded huntingtin promotes sensitization of N-methyl-D-aspartate receptors via post-synaptic density 95. *J.Biol.Chem.* **276**, 24713-24718.
- Suopanki J., Gotz C., Lutsch G., Schiller J., Harjes P., Herrmann A., Wanker E.E. (2006) Interaction of huntingtin fragments with brain membranes--clues to early dysfunction in Huntington's disease. *J.Neurochem.* **96**, 870-884.
- Svenningsson P., Fienberg A.A., Allen P.B., Moine C.L., Lindskog M., Fisone G., Greengard P., Fredholm B.B. (2000) Dopamine D(1) receptor-induced gene transcription is modulated by DARPP-32. *J.Neurochem.* **75**, 248-257.
- Svenningsson P., Tzavara E.T., Liu F., Fienberg A.A., Nomikos G.G., Greengard P. (2002) DARPP-32 mediates serotonergic neurotransmission in the forebrain. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **99**, 3188-3193.
- Tabrizi S.J., Cleeter M.W., Xuereb J., Taanman J.W., Cooper J.M., Schapira A.H. (1999) Biochemical abnormalities and excitotoxicity in Huntington's disease brain. *Ann.Neurol* **45**, 25-32.
- Takahashi J., Palmer T.D., Gage F.H. (1999) Retinoic acid and neurotrophins collaborate to regulate neurogenesis in adult-derived neural stem cell cultures. *J.Neurobiol.* **38**, 65-81.
- Tarnopolsky M.A., Beal M.F. (2001) Potential for creatine and other therapies targeting cellular energy dysfunction in neurological disorders. *Ann.Neurol* **49**, 561-574.
- Temple S. (2001) The development of neural stem cells. *Nature* **414**, 112-117.
- Teramoto T., Qiu J., Plumier J.C., Moskowitz M.A. (2003) EGF amplifies the replacement of parvalbumin-expressing striatal interneurons after ischemia. *J.Clin.Invest* **111**, 1125-1132.
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* **72**, 971-983.
- The Huntington's Disease Study Group (2001) A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* **57**, 397-404.
- Thoenen H. (1991) The changing scene of neurotrophic factors. *Trends Neurosci.* **14**, 165-170.
- Thoenen H., Barde Y.A., Davies A.M., Johnson J.E. (1987) Neurotrophic factors and neuronal death. *Ciba Found.Symp.* **126**, 82-95.
- Thomas M., Ashizawa T., Jankovic J. (2004) Minocycline in Huntington's disease: a pilot study. *Mov Disord.* **19**, 692-695.
- Thomas M., Le W.D. (2004) Minocycline: neuroprotective mechanisms in Parkinson's disease. *Curr.Pharm.Des* **10**, 679-686.
- Toda T., Momose Y., Murata M., Tamiya G., Yamamoto M., Hattori N., Inoko H. (2003) Toward identification of susceptibility genes for sporadic Parkinson's disease. *J.Neurol* **250 Suppl 3**, III40-III43.

- Toresson H., Mata de U.A., Fagerstrom C., Perlmann T., Campbell K. (1999) Retinoids are produced by glia in the lateral ganglionic eminence and regulate striatal neuron differentiation. *Development* **126**, 1317-1326.
- Torp R., Singh P.B., Sorensen D.R., Dietrichs E., Hirschberg H. (2006) [Growth factors as neuroprotective treatment in Parkinson disease?]. *Tidsskr.Nor Laegeforen.* **126**, 899-901.
- Trushina E., Dyer R.B., Badger J.D., Ure D., Eide L., Tran D.D., Vrieze B.T., Legendre-Guillemain V., McPherson P.S., Mandavilli B.S., Van H.B., Zeitlin S., McNiven M., Aebersold R., Hayden M., Parisi J.E., Seeberg E., Dragatsis I., Doyle K., Bender A., Chacko C., McMurray C.T. (2004) Mutant huntingtin impairs axonal trafficking in mammalian neurons in vivo and in vitro. *Mol.Cell Biol.* **24**, 8195-8209.
- Tseng J.L., Baetge E.E., Zurn A.D., Aebischer P. (1997) GDNF reduces drug-induced rotational behavior after medial forebrain bundle transection by a mechanism not involving striatal dopamine. *J.Neurosci.* **17**, 325-333.
- Tukamoto T., Nukina N., Ide K., Kanazawa I. (1997) Huntington's disease gene product, huntingtin, associates with microtubules in vitro. *Brain Res.Mol.Brain Res.* **51**, 8-14.
- Tulipan N., Huang S., Whetsell W.O., Allen G.S. (1986) Neonatal striatal grafts prevent lethal syndrome produced by bilateral intrastriatal injection of kainic acid. *Brain Res.* **377**, 163-167.
- Turmaine M., Raza A., Mahal A., Mangiarini L., Bates G.P., Davies S.W. (2000) Nonapoptotic neurodegeneration in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **97**, 8093-8097.
- Tuszynski M.H. (2002) Growth-factor gene therapy for neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* **1**, 51-57.
- Tuszynski M.H., Thal L., Pay M., Salmon D.P., HS U., Bakay R., Patel P., Blesch A., Vahlsing H.L., Ho G., Tong G., Potkin S.G., Fallon J., Hansen L., Mufson E.J., Kordower J.H., Gall C., Conner J. (2005) A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat.Med.* **11**, 551-555.
- van Dellen A., Welch J., Dixon R.M., Cordery P., York D., Styles P., Blakemore C., Hannan A.J. (2000) N-Acetylaspartate and DARPP-32 levels decrease in the corpus striatum of Huntington's disease mice. *Neuroreport* **11**, 3751-3757.
- van der Kooy D., Fishell G. (1987) Neuronal birthdate underlies the development of striatal compartments. *Brain Res.* **401**, 155-161.
- Van Raamsdonk J.M., Pearson J., Rogers D.A., Bissada N., Vogl A.W., Hayden M.R., Leavitt B.R. (2005) Loss of wild-type huntingtin influences motor dysfunction and survival in the YAC128 mouse model of Huntington disease. *Hum.Mol.Genet.* **14**, 1379-1392.
- van Vugt J.P., Siesling S., Piet K.K., Zwinderman A.H., Middelkoop H.A., van Hilten J.J., Roos R.A. (2001) Quantitative assessment of daytime motor activity provides a responsive measure of functional decline in patients with Huntington's disease. *Mov Disord.* **16**, 481-488.

Bibliografia

- van P.H., Kempermann G., Gage F.H. (1999) Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat.Neurosci.* **2**, 266-270.
- van P.H., Kempermann G., Gage F.H. (2000) Neural consequences of environmental enrichment. *Nat.Rev Neurosci.* **1**, 191-198.
- Varon S., Nomura J., Shooter E.M. (1967) The isolation of the mouse nerve growth factor protein in a high molecular weight form. *Biochemistry* **6**, 2202-2209.
- Venero J.L., Beck K.D., Hefti F. (1994) Intrastratial infusion of nerve growth factor after quinolinic acid prevents reduction of cellular expression of choline acetyltransferase messenger RNA and trkA messenger RNA, but not glutamate decarboxylase messenger RNA. *Neuroscience* **61**, 257-268.
- Ventimiglia R., Mather P.E., Jones B.E., Lindsay R.M. (1995) The neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4/5 promote survival and morphological and biochemical differentiation of striatal neurons in vitro. *Eur.J.Neurosci.* **7**, 213-222.
- Verhagen M.L., Morris M.J., Farmer C., Gillespie M., Mosby K., Wu J., Chase T.N. (2002) Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* **59**, 694-699.
- Vicario-Abejon C., Collin C., Tsoulfas P., McKay R.D. (2000) Hippocampal stem cells differentiate into excitatory and inhibitory neurons. *Eur.J.Neurosci.* **12**, 677-688.
- von Bohlen und H.O., Minichiello L., Unsicker K. (2005) Haploinsufficiency for trkB and trkC receptors induces cell loss and accumulation of alpha-synuclein in the substantia nigra. *FASEB J.* **19**, 1740-1742.
- von Horsten S., Schmitt I., Nguyen H.P., Holzmann C., Schmidt T., Walther T., Bader M., Pabst R., Kobbe P., Krotova J., Stiller D., Kask A., Vaarmann A., Rathke-Hartlieb S., Schulz J.B., Grasshoff U., Bauer I., Vieira-Saecker A.M., Paul M., Jones L., Lindenberg K.S., Landwehrmeyer B., Bauer A., Li X.J., Riess O. (2003) Transgenic rat model of Huntington's disease. *Hum.Mol.Genet.* **12**, 617-624.
- Vonsattel J.P., Myers R.H., Stevens T.J., Ferrante R.J., Bird E.D., Richardson E.P., Jr. (1985) Neuropathological classification of Huntington's disease. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* **44**, 559-577.
- Wagner J., Akerud P., Castro D.S., Holm P.C., Canals J.M., Snyder E.Y., Perlmann T., Arenas E. (1999a) Induction of a midbrain dopaminergic phenotype in Nurr1-overexpressing neural stem cells by type 1 astrocytes. *Nat.Biotechnol.* **17**, 653-659.
- Wagner J.P., Black I.B., Cicco-Bloom E. (1999) Stimulation of neonatal and adult brain neurogenesis by subcutaneous injection of basic fibroblast growth factor. *J.Neurosci.* **19**, 6006-6016.
- Wang X., Lu Y., Zhang H., Wang K., He Q., Wang Y., Liu X., Li L., Wang X. (2004) Distinct efficacy of pre-differentiated versus intact fetal mesencephalon-derived human neural progenitor cells in alleviating rat model of Parkinson's disease. *Int.J.Dev.Neurosci.* **22**, 175-183.

- Wang X., Sarkar A., Cicchetti F., Yu M., Zhu A., Jokivarsi K., Saint-Pierre M., Brownell A.L. (2005) Cerebral PET imaging and histological evidence of transglutaminase inhibitor cystamine induced neuroprotection in transgenic R6/2 mouse model of Huntington's disease. *J.Neurol Sci.* **231**, 57-66.
- Wang X., Zhu S., Drozda M., Zhang W., Stavrovskaya I.G., Cattaneo E., Ferrante R.J., Kristal B.S., Friedlander R.M. (2003) Minocycline inhibits caspase-independent and -dependent mitochondrial cell death pathways in models of Huntington's disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **100**, 10483-10487.
- Watkins J.C., Evans R.H. (1981) Excitatory amino acid transmitters. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **21**, 165-204.
- Watts C., Brasted P.J., Dunnett S.B. (2000a) Embryonic donor age and dissection influences striatal graft development and functional integration in a rodent model of Huntington's disease. *Exp.Neurol* **163**, 85-97.
- Watts C., Brasted P.J., Dunnett S.B. (2000b) The morphology, integration, and functional efficacy of striatal grafts differ between cell suspensions and tissue pieces. *Cell Transplant.* **9**, 395-407.
- Watts C., Dunnett S.B. (2000) Towards a protocol for the preparation and delivery of striatal tissue for clinical trials of transplantation in Huntington's disease. *Cell Transplant.* **9**, 223-234.
- Weeks R.A., Piccini P., Harding A.E., Brooks D.J. (1996) Striatal D1 and D2 dopamine receptor loss in asymptomatic mutation carriers of Huntington's disease. *Ann.Neurol* **40**, 49-54.
- Weinelt S., Peters S., Bauer P., Mix E., Haas S.J., Dittmann A., Petrov S., Wree A., Cattaneo E., Knoblich R., Strauss U., Rolfs A. (2003) Ciliary neurotrophic factor overexpression in neural progenitor cells (ST14A) increases proliferation, metabolic activity, and resistance to stress during differentiation. *J.Neurosci.Res.* **71**, 228-236.
- Wellington C.L., Singaraja R., Ellerby L., Savill J., Roy S., Leavitt B., Cattaneo E., Hackam A., Sharp A., Thornberry N., Nicholson D.W., Bredesen D.E., Hayden M.R. (2000) Inhibiting caspase cleavage of huntingtin reduces toxicity and aggregate formation in neuronal and nonneuronal cells. *J.Biol.Chem.* **275**, 19831-19838.
- Wennersten A., Holmin S., Al N.F., Meijer X., Wahlberg L.U., Mathiesen T. (2006) Sustained survival of xenografted human neural stem/progenitor cells in experimental brain trauma despite discontinuation of immunosuppression. *Exp.Neurol* .
- Wheeler V.C., Gutekunst C.A., Vrbanac V., Lebel L.A., Schilling G., Hersch S., Friedlander R.M., Gusella J.F., Vonsattel J.P., Borchelt D.R., MacDonald M.E. (2002) Early phenotypes that presage late-onset neurodegenerative disease allow testing of modifiers in Hdh CAG knock-in mice. *Hum.Mol.Genet.* **11**, 633-640.
- Wheeler V.C., White J.K., Gutekunst C.A., Vrbanac V., Weaver M., Li X.J., Li S.H., Yi H., Vonsattel J.P., Gusella J.F., Hersch S., Auerbach W., Joyner A.L., MacDonald M.E. (2000) Long glutamine tracts cause nuclear localization of a novel form of huntingtin in medium spiny striatal neurons in HdhQ92 and HdhQ111 knock-in mice. *Hum.Mol.Genet.* **9**, 503-513.

Bibliografia

- White J.K., Auerbach W., Duyao M.P., Vonsattel J.P., Gusella J.F., Joyner A.L., MacDonald M.E. (1997) Huntingtin is required for neurogenesis and is not impaired by the Huntington's disease CAG expansion. *Nat.Genet.* **17**, 404-410.
- Wu J.C., Liang Z.Q., Qin Z.H. (2006) Quality control system of the endoplasmic reticulum and related diseases. *Acta Biochim.Biophys.Sin. (Shanghai)* **38**, 219-226.
- Xu Z.C., Wilson C.J., Emson P.C. (1991) Restoration of thalamostriatal projections in rat neostriatal grafts: an electron microscopic analysis. *J.Comp Neurol* **303**, 22-34.
- Yamamoto A., Lucas J.J., Hen R. (2000) Reversal of neuropathology and motor dysfunction in a conditional model of Huntington's disease. *Cell* **101**, 57-66.
- Yanamoto H., Nagata I., Sakata M., Zhang Z., Tohnai N., Sakai H., Kikuchi H. (2000) Infarct tolerance induced by intra-cerebral infusion of recombinant brain-derived neurotrophic factor. *Brain Res.* **859**, 240-248.
- Yandava B.D., Billingham L.L., Snyder E.Y. (1999) "Global" cell replacement is feasible via neural stem cell transplantation: evidence from the dysmyelinated shiverer mouse brain. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **96**, 7029-7034.
- Yoshimura S., Takagi Y., Harada J., Teramoto T., Thomas S.S., Waeber C., Bakowska J.C., Breakefield X.O., Moskowitz M.A. (2001) FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **98**, 5874-5879.
- Young A.B., Greenamyre J.T., Hollingsworth Z., Albin R., D'Amato C., Shoulson I., Penney J.B. (1988) NMDA receptor losses in putamen from patients with Huntington's disease. *Science* **241**, 981-983.
- Yuen E.C., Mobley W.C. (1996) Therapeutic potential of neurotrophic factors for neurological disorders. *Ann.Neurol* **40**, 346-354.
- Zainelli G.M., Dudek N.L., Ross C.A., Kim S.Y., Muma N.A. (2005) Mutant huntingtin protein: a substrate for transglutaminase 1, 2, and 3. *J.Neuropathol.Exp.Neurol* **64**, 58-65.
- Zala D., Benchoua A., Brouillet E., Perrin V., Gaillard M.C., Zurn A.D., Aebischer P., Deglon N. (2005) Progressive and selective striatal degeneration in primary neuronal cultures using lentiviral vector coding for a mutant huntingtin fragment. *Neurobiol.Dis.* **20**, 785-798.
- Zeitlin S., Liu J.P., Chapman D.L., Papaioannou V.E., Efstratiadis A. (1995) Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue. *Nat.Genet.* **11**, 155-163.
- Zeron M.M., Fernandes H.B., Krebs C., Shehadeh J., Wellington C.L., Leavitt B.R., Baimbridge K.G., Hayden M.R., Raymond L.A. (2004) Potentiation of NMDA receptor-mediated excitotoxicity linked with intrinsic apoptotic pathway in YAC transgenic mouse model of Huntington's disease. *Mol.Cell Neurosci.* **25**, 469-479.
- Zeron M.M., Hansson O., Chen N., Wellington C.L., Leavitt B.R., Brundin P., Hayden M.R., Raymond L.A. (2002) Increased sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease. *Neuron* **33**, 849-860.

- Zetterstrom R.H., Lindqvist E., Mata de U.A., Tomac A., Eriksson U., Perlmann T., Olson L. (1999) Role of retinoids in the CNS: differential expression of retinoid binding proteins and receptors and evidence for presence of retinoic acid. *Eur.J.Neurosci.* **11**, 407-416.
- Zhang Y., Li M., Drozda M., Chen M., Ren S., Mejia Sanchez R.O., Leavitt B.R., Cattaneo E., Ferrante R.J., Hayden M.R., Friedlander R.M. (2003) Depletion of wild-type huntingtin in mouse models of neurologic diseases. *J.Neurochem.* **87**, 101-106.
- Zigova T., Pencea V., Wiegand S.J., Luskin M.B. (1998) Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol.Cell Neurosci.* **11**, 234-245.
- Ziv Y., Ron N., Butovsky O., Landa G., Sudai E., Greenberg N., Cohen H., Kipnis J., Schwartz M. (2006) Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat.Neurosci.* **9**, 268-275.
- Zuccato C., Ciammola A., Rigamonti D., Leavitt B.R., Goffredo D., Conti L., MacDonald M.E., Friedlander R.M., Silani V., Hayden M.R., Timmusk T., Sipione S., Cattaneo E. (2001) Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* **293**, 493-498.
- Zuccato C., Tartari M., Crotti A., Goffredo D., Valenza M., Conti L., Cataudella T., Leavitt B.R., Hayden M.R., Timmusk T., Rigamonti D., Cattaneo E. (2003) Huntingtin interacts with REST/NRSF to modulate the transcription of NRSE-controlled neuronal genes. *Nat.Genet.* **35**, 76-83.