

Estudio de las vías de supervivencia y muerte neuronal en modelos de la enfermedad de Huntington

Paola Paoletti Rubia

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Departamento de
Biología Celular, Inmunología y Neurociencias
Facultad de Medicina

ESTUDIO DE LAS VÍAS DE SUPERVIVENCIA Y MUERTE NEURONAL EN MODELOS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

**Tesis presentada por Paola Paoletti Rubia
para optar al título de Doctora por la Universidad de Barcelona**

Programa de Doctorado en Biomedicina

V. CONCLUSIONES

- 1.- La estimulación dopaminérgica ejerce un efecto neurotóxico en neuronas estriatales mediante la activación del receptor D₁ y no del receptor D₂. La presencia de htt mutada incrementa la vulnerabilidad estriatal a la activación del receptor D₁ de dopamina.
- 2.- La activación del receptor de NMDA incrementa la muerte celular inducida por dopamina vía el receptor D₁ únicamente en las células estriatales que expresan htt mutada pero no en aquellas que expresan htt salvaje.
- 3.- La htt mutada modifica la vía de Cdk5, disminuyendo los niveles totales de expresión e incrementando su forma fosforilada. Asimismo, potencia la conversión de p35 a p25 y su posterior acumulación. Esta vía se encuentra también alterada *in vivo*, en ratones *knock-in* y en pacientes afectados por la enfermedad de Huntington.
- 4.- La estimulación glutamatérgica y dopaminérgica conlleva una hiperactivación de la vía de Cdk5, lo que puede explicar la mayor vulnerabilidad estriatal en la enfermedad de Huntington.
- 5.- En presencia de htt mutada existe una reducción de los niveles de receptor TrkB en superficie. Tras la estimulación con BDNF, los niveles de fosforilación del receptor están preservados, siendo la población total de receptor TrkB activado en membrana igual en presencia de htt salvaje o mutada.
- 6.- La señalización a través del receptor TrkB se encuentra selectivamente alterada en detrimento de la vía de ERK1/2 sin alterar las vías de la PI3K/Akt y PLC- γ en las células que expresan htt mutada.
- 7.- La presencia de htt mutada altera de forma específica la señalización TrkB-ERK1/2 mediante la reducción de las proteínas acopladoras p52/p46Shc, modificando a su vez el reclutamiento de dichas proteínas por parte del receptor TrkB.
- 8.- Las células estriatales que expresan htt mutada presentan una mayor vulnerabilidad a estrés oxidativo. La deficiente activación de la vía TrkB-ERK1/2 en presencia de htt mutada bloquea el efecto neuroprotector de BDNF ante la inducción de estrés oxidativo.
- 9.- Déficits neurotróficos, por falta de aporte de BDNF y disminuida señalización de TrkB, podrían explicar, en parte, la pérdida neuronal observada en la enfermedad de Huntington.

