

**DEPARTAMENT DE
BIOLOGIA CEL·LULAR I ANATOMIA PATOLÒGICA
FACULTAT DE MEDICINA**



**MECANISMOS INTRACELULARES DE SUPERVIVENCIA
Y MUERTE NEURONAL EN MODELOS
EXCITOTÓXICOS Y TRANSGÉNICOS DE LA
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

**Tesis presentada por Juan Manuel García Martínez
para optar al título de Doctor por la Universidad de Barcelona**

V.- CONCLUSIONES

- 1.- El GDNF actúa promoviendo la diferenciación neurítica de las células GABAérgicas a través de la activación específica de la vía de ERK/MAPK aunque es necesario que exista una actividad basal de la vía de PI3-K/AKT para que pueda mediar dichos efectos.
- 2.- Las proteínas pro-apoptóticas Bax y Bak tienen un papel redundante en la muerte celular programada durante el desarrollo postnatal del núcleo estriado y de la corteza. En ausencia de Bax se produce una regulación diferencial de Bim_{EL} y Bak en estas dos zonas cerebrales.
- 3.- La muerte excitotóxica inducida a través de la inyección de ácido quinolínico en el núcleo estriado es regulada por Bim_{EL} y Bax. Bim_{EL} actúa localizándose en la mitocondria y favoreciendo directamente la oligomerización de Bax, siendo esta última el ejecutor imprescindible para el proceso de muerte.
- 4.- La expresión de la huntingtina mutada induce un aumento de los niveles totales y la localización en la mitocondria de las proteínas Bid y Bim_{EL} activando los mecanismos pro-apoptóticos.
- 5.- El aumento de Bim en respuesta a la huntingtina mutada está potenciado por la reducción de los niveles endógenos de BDNF.
- 6.- El silenciamiento de la huntingtina mutada produce una disminución en los niveles de Bid que se corresponden con el enlentecimiento del proceso neurodegenerativo.
- 7.- El aumento de la actividad de AKT retrasa la pérdida irreversible de las neuronas estriatales en los modelos que expresan el exon 1 de la huntingtina mutada. Estos datos apoyan la potencialidad neuroprotectora de esta vía en la enfermedad de Huntington.

