



**Institut de Neuropatologia
Hospital Universitari de Bellvitge**

**Departament de Patologia i Terapèutica Experimental
Universitat de Barcelona**

Vías de señalización en enfermedades priónicas

**Agustín Rodríguez Fernández
2007**



**Institut de Neuropatologia
Hospital Universitari de Bellvitge**

**Departament de Patologia i Terapèutica Experimental
Universitat de Barcelona**

**Memoria que presenta Agustín Rodríguez Fernández para
optar al grado de Doctor en Ciencias Biológicas**

**El trabajo que aquí se presenta ha sido realizado bajo la
dirección y supervisión del Dr. Isidre Ferrer Abizanda,
director del Insituto de Neuropatología y catedrático de
Anatomía Patológica de la Universidad de Barcelona.**

Dr. Isidre Ferrer Abizanda

Agustín Rodríguez Fernández

Índice

Título.....	pág.
1. Tablas y figuras.....	10
2- Abreviaturas.....	11
3- Introducción.....	13
3.1- Las encefalopatías espongiformes transmisibles.....	15
1.1.1- Breve historia de las EETs.....	15
1.1.2- EETs en animales y en humanos.....	17
1.1.3- Características del prión.....	20
1.1.4- El gen de la PrP: PRNP.....	23
1.1.5- Transmisión de los priones.....	25
1.1.6- La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.....	24
3.2- Diagnósticos de ECJ en el Instituto de Neuropatología del Hospital Universitario de Bellvitge.....	28
3.3- <i>Neuroprión</i>.....	31
3.4- Degeneración celular y neuropatología en las EETs.....	31
3.4.1- Muerte celular por estrés oxidativo.....	32
3.4.2- Sinapsis y neurotransmisión: los neurotransmisores y sus receptores.....	33
3.4.2.1- Receptores de glutamato.....	33
3.4.2.2- Receptores metabotrópicos de glutamato.....	34

3.4.2.3-	Receptores ionotrópicos de glutamato.	35
3.4.2.4-	Receptores de adenosina.	35
3.4.2.5-	Receptores GABA.	37
3.4.2.6-	Proteínas G.	38
3.4.3-	El cambio esponjiforme.	39
3.4.3.1-	Las aquaporinas.	40
3.5-	Factores de transcripción y MAPKs.	40
4-	Objetivos.	43
5-	Resultados.	45
5.1-	<i>Metabotropic glutamate receptor/phospholipase C pathway: a vulnerable target to Creutzfeldt-Jakob disease in the cerebral cortex.</i> A. Rodríguez, M. Freixes, E. Dalfó, M. Martín, B. Puig and I. Ferrer. Neuroscience. 2005; 131 (4): 825-32.	49
5.2-	<i>Increased expression of water channel aquaporin 1 and aquaporin 4 in Creutzfeldt-Jakob disease and in bovine spongiform encephalopathy-infected bovine-PrP transgenic mice.</i> Agustín Rodríguez, Esther Pérez-Gracia, Juan Carlos Espinosa, Martí Pumarola, Juan María Torres, Isidro Ferrer. Acta Neuropathol. (Berl). 2006 Nov; 112 (5): 573-85.	59
5.3-	<i>Adenosine A₁ receptor expression and activity is increased in the cerebral cortex in Creutzfeldt-Jakob disease and in bovine spongiform encephalopathy-infected bovine-PrP mice.</i> Agustín Rodríguez, Mairena Martín, Jose Luis Albasanz, Marta Barrachina, Juan María Torres, Juan Carlos Espinosa, Isidro Ferrer. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2006 Oct; 65 (10): 964-75.	75
5.4-	<i>Group I mGluR signaling in EEB-infected bovine-PrP transgenic mice.</i> Agustín Rodríguez, Mairena Martín, Jose Luis Albasanz, Marta Barrachina, Juan Carlos Espinosa, Juan María Torres, Isidro Ferrer. Neurosci Letters. 2006 Dec 20; 410 (2): 115-20.	89

5.5- <i>Expression of transcription factors CREB and c-Fos in the brains of Terminal Creutzfeldt-Jakob disease cases.</i> A. Rodríguez, I. Ferrer Neuroscience letters 2007 (en prensa)	97
6- <i>Discusión.</i>	105
7- <i>Conclusiones.</i>	117
8- <i>Referencias.</i>	121
9- <i>Materiales y métodos.</i>	145
10- <i>Agradecimientos.</i>	165

1- Tablas y figuras

- *Tabla 1.*18
- *Tabla 2.* 21
- *Tabla 3.* 27
- *Tabla 4.* 29

- *Figura 1.* 16
- *Figura 2.* 22
- *Figura 3.* 24
- *Figura 4.* 26
- *Figura 5.* 30
- *Figura 6.* 34
- *Figura 7.* 37
- *Figura 8.* 38
- *Figura 9.*39
- *Figura 10.* 40
- *Figura 11.*42

2- Abreviaturas

-EETs:	Encefalopatías espongiformes transmisibles
-EEB:	Encefalopatía espongiforme bovina
-ECJ:	Enfermedad de <i>Creutzfeldt-Jakob</i>
-GSS:	Síndrome de <i>Gerstmann-Sträussler Scheinker</i>
-FFI:	Insomnio familiar fatal
-AD:	Enfermedad de Alzheimer
-DLB:	Demencia con cuerpos de Lewy
-PiD:	Enfermedad de Pick
-PrP:	Proteína priónica
-PrP ^C :	Proteína priónica celular
-PrP ^{Sc} :	Proteína priónica en <i>Scrapie</i>
-PrP ^{ECJ} :	Proteína priónica en ECJ
-PrP ^{EEB} :	Proteína priónica en EEB
-PrP ^{res} :	Proteína priónica resistente a proteinasa K
-KO:	<i>Knock-out</i>
-PRNP:	Gen de la proteína priónica
-SNC:	Sistema nervioso central
-SNP:	Sistema nervioso periférico
-EEG:	Electroencefalograma
-LCR:	Líquido céfalo-raquídeo
-WB:	WB
-PK:	Proteinasa K
-H ₂ O ₂ :	Peróxido de hidrógeno
-GSH-PX:	Glutation peroxidasa
-4-HNE:	4-hidroxinonanal
-SOD:	Superóxido dismutasa
-UCHL-1:	<i>Ubiquitin c-terminal hydrolase-1</i>
-N-tyr:	Nitrotirosina
-AGE:	Productos finales de glicosilación avanzada
-RAGE:	Receptor de los productos finales de glicosilación avanzada
-MDAL:	Malondialdehid lisina
-CEL:	Carboxietil-lisina
-CML:	Carboximetil-lisina
-UPS:	Sistema ubiquitina-proteosoma
-GluRs:	Receptores de glutamato
-iGluRs:	Receptores ionotrópicos de glutamato
-mGluRs:	Receptores metabotrópicos de glutamato
-PLC:	Fosfolipasa C
-PIP ₂ :	Fosfatidilinositol 4,5- bisfosfato
-IP3:	Inositol 1, 4, 5-trifosfato

2- Abreviaturas

-DAG:	Diacilglicerol
-ER:	Retículo endoplásmico
-PKC:	Proteína kinasa C
-NMDA:	Ácido N-metil-D-aspartico
-AMPA:	Ácido- α -amino-5-hidroxi-3-metil-4-isoxazol propiónico
-ARs:	Receptores de adenosina
-GABA:	Ácido γ -aminobutirico
-GPCRs:	Receptores acoplados a proteína-G
-GTP:	Guanosina tri-fosfato
-GDP:	Guanosina di-fosfato
-AC:	Adenilato ciclasa
-AQPs:	Aquaporinas
-FLAIR:	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
-MAPKs:	<i>Mitogen activated protein kinases</i>
-ERKs:	<i>Extracellular signal-regulated kinases</i>
-JNKs:	<i>c-Jun N-terminal Kinases</i>
-CREB:	<i>cAMP response element binding protein</i>
-CBP:	<i>CREB-binding protein</i>