



UNIVERSITAT DE BARCELONA

**U**

**B**

---

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**Departament de Biologia Cel·lular i Anatomia Patològica**

**ESTUDIO DE LOS MECANISMOS IMPLICADOS EN LA  
NEURODEGENERACIÓN ESTRIATAL EN MODELOS  
MURINOS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

**Tesis presentada por Jesús Fernando Torres Peraza**

**para optar al título de Doctor por la Universidad de Barcelona**

## **CONCLUSIONES**



- Las neurotrofinas BDNF y NT-3 endógenas regulan diferencialmente la degeneración de las neuronas estriatales en modelos excitotóxicos y transgénicos de la enfermedad de Huntington.
- El BDNF está involucrado en la cascada de eventos fisiopatológicos de la enfermedad de Huntington, influyendo sobre la edad de inicio y la severidad de sus síntomas motores al modular la degeneración selectiva de las neuronas de proyección encefalinérgicas del núcleo estriado.
- Una terapia basada en el BDNF es una herramienta útil y factible para el tratamiento de la enfermedad de Huntington ya que recupera selectivamente la funcionalidad de las neuronas estriatales más afectadas en esta enfermedad.
- La NT-3 modula selectivamente la expresión de las subunidades NR1 y NR2A de los receptores NMDA en el núcleo estriado, regulando de esta manera la susceptibilidad de las neuronas estriatales a la excitotoxicidad y posiblemente el mantenimiento de la población neuronal estriatal en el adulto.
- Las neuronas estriatales activan mecanismos compensatorios frente a la expresión de la htt mutada los cuales están relacionados con la resistencia a la lesión excitotóxica aguda mediada por los receptores NMDA de estos modelos. La intensidad de estos mecanismos protectores depende del grado de patología de cada modelo transgénico.

## *Conclusiones*

---

- Los mecanismos compensadores activados por la huntingtina mutada involucran la alteración de la neurotransmisión glutamatérgica estriatal mediada por los receptores NMDA. Estos mecanismos son regulados diferencialmente por el BDNF e involucran tanto la regulación selectiva de la expresión estriatal de las MAGUKS, como alteraciones en la composición de las densidades postsinápticas y en las vías de señalización de los receptores NMDA.
- La participación de los agregados de htt depende de su localización subcelular y del nivel de empaquetamiento de la htt dentro del agregado. Los agregados amiloideos no son la forma más tóxica de la htt mutada.
- En fases avanzadas de la enfermedad de Huntington es posible recuperar la funcionalidad de las neuronas estriatales mediante el silenciamiento del gen de la htt mutada. Por este motivo, el silenciamiento de la htt mutada podría ser una de las estrategias terapéuticas más efectivas para esta enfermedad.