

estriado⁹⁵. Sin embargo, no puede ser una regla el que la pérdida de todos los marcadores del fenotipo dopaminérgico, como se observa en los ratones mutantes Nurr1, tenga un impacto en el establecimiento de tales conexiones. Una segunda posibilidad es que Nurr1 puede ser requerida para la expresión de factores que promuevan tanto la supervivencia como la diferenciación de progenitores de dopamina. Se sabe que la supervivencia celular dopaminérgica es regulada por las neurotrofinas, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y neurotrofinas 4/5⁹⁶⁻⁹⁸ y por miembros de la familia TGFβ de factores tróficos, siendo él mas conocido el factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF)⁹⁹⁻¹⁰⁰. Los efectos tróficos de estos factores en la supervivencia de células que sintetizan dopamina son aparentemente redundantes porque la delección de miembros individuales de estas familias o sus receptores no resulta en la pérdida de células productoras de dopamina¹⁰¹⁻¹⁰³. Sin embargo, se desconoce el papel de estos factores en promover la supervivencia y diferenciación de neuronas precursoras productoras de dopamina.

Un papel para Nurr1 en la regulación de la supervivencia tanto de células precursoras dopaminérgicas como, de células dopaminérgicas diferenciadas al menos en parte a través de la regulación de estos factores

y/o sus receptores, es apoyado por la observación de que la ausencia de Nurr1 resulta en pérdida de expresión del receptor para el factor neurotrófico GDNF, c-ret⁹⁰ y por la identificación de sitios de unión para Nurr1 en la región promotora del gene BDNF¹⁰⁴. De esta manera, es posible que Nurr1 puede ser un regulador transcripcional de varios de estos genes. Los estudios futuros que se lleven a cabo para dilucidar el papel de Nurr1 en la regulación de factores neurotróficos y sus receptores aportaran hallazgos importantes acerca del papel de Nurr1 durante el desarrollo de las células dopaminérgicas y su supervivencia.

Por último cabe discutir la presencia de Nurr1 en labios y bulbo olfatorio durante el desarrollo embrionario. Ya se mencionó la posible función de Nurr1 en la diferenciación y mantenimiento de las neuronas en el sistema nervioso central. De allí que tanto en labios como en el bulbo olfatorio, Nurr1 también pudiera tener la misma función. Debido a que Nurr1 es un factor de transcripción, su ausencia estaría ocasionando la falta de genes involucrados en funciones tan importantes como la ingestión de alimento ó la detección de olores. Hasta la fecha aún se desconocen los mecanismos involucrados en el proceso de mamar, lo que sí sabemos es que el animal tiene que detectar la ferohormona que secreta la madre y de este

modo la cría alcanza su alimento. Como segundo paso, la presencia de células sensitivas en los labios ayudan a detectar los pezones de la madre y con ello iniciar la succión de la leche. Además intervienen regiones del telencéfalo y diencéfalo para la integración y procesamiento de información motora y sensorial requerida durante el proceso de mamar y como sabemos, Nurr1 está presente en dichas regiones.

Aún no se conoce la función exacta de Nurr1 que explique el fenotipo obtenido, y son varias las preguntas que aún están por resolverse, tales como: ¿Fueron las estructuras implicadas en el proceso de mamar afectadas ó es Nurr1 un factor de transcripción importante en la regulación de la ingestión de alimento? ¿Qué genes activa Nurr1 directamente? ¿Participa Nurr1 en procesos neuroendocrinos? ¿Qué induce la muerte de las neuronas dopaminérgicas?. Son sin duda, nuevos objetivos que ayudarán a conocer más acerca de las rutas fisiológicas en las que participa Nurr1.

CAPITULO 5

CONCLUSIONES Y CONTRIBUCIONES

5.1 CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados aquí presentados, podemos decir que se cumplieron los 4 objetivos propuestos:

- (1) Se caracterizó el gen Nurr1 del ratón.
- (2) Se determinó la expresión del gene Nurr1 durante el desarrollo embrionario y en el cerebro del ratón adulto.
- (3) Se obtuvo un modelo animal carente de Nurr1 y
- (4) Se analizó el fenotipo del ratón mutante.

Y por lo tanto se acepta la hipótesis de trabajo propuesta:

“Nurr1 se requiere tanto para el desarrollo embrionario como para el buen funcionamiento del SNC”.

De acuerdo con los resultados obtenidos, demostramos nuestra hipótesis y concluimos que:

- (1) El gen Nurr1 está compuesto de 8 exones y 7 intrones que se expanden en una región de 7.6 kb.
- (2) Nurr1 se expresa en regiones específicas del SNC involucradas en funciones motoras, sensitivas, de memoria, de aprendizaje y relacionadas con el comportamiento de tipo emocional.
- (3) Nurr1 es esencial para la vida. Los ratones carentes de Nurr1 presentan un problema de succión y mueren por falta de alimento.
- (4) Nurr1 es esencial para la supervivencia de células precursoras dopaminérgicas mesencefálicas, así como también para su diferenciación en células productoras de dopamina.

5.2 CONTRIBUCIONES

Generación de un modelo animal transgénico mediante recombinación homóloga para el estudio *in vivo* de la función del receptor nuclear huérfano Nurr1 en el SNC de mamífero. La ausencia de este receptor Nurr1 provoca la pérdida de las neuronas que sintetizan dopamina en la región ventral del mesencéfalo, las cuales son las mismas que degeneran en la enfermedad de

Parkinson. Por lo tanto este modelo animal tiene un gran potencial para el estudio de enfermedades neurodegenerativas.

9. **Harding, H. P.** and Lazar, M.A. The orphan receptor Rev-ErbA alpha activates transcription via a novel response element. *Mol. Cell Biol.* 13: 3113-3121. (1993).
10. **Hard, T.**, Kellenbach, E., Boelens, R., **Maler, B.A.**, Dahlman, K., Freedman, L.P., Carlstedt-Duke, J., Yamamoto, K.R., Gustafsson, J.A., and Kaptein, R. Solution structure of the glucocorticoid receptor DNA-binding domain. *Science*. 249: 157-160. (1990).
11. **Naar, A.M.**, Boutin, J.M., Lipkin, S.M., Yu, V.C., Holloway, J.M., Glass, C.K., and Rosenfeld, M.G. The orientation and spacing of core DNA-binding motifs dictate selective transcriptional responses to three nuclear receptors. *Cell*. 657: 1267-1279. (1991).
12. **Cooney, A.J.**, Tsai, S.Y., O'Malley, B.W., and Tsai, M. J. Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor (COUP-TF) dimer binds to different GGTCA response elements, allowing COUP-TF to repress hormonal induction of the vitamin D₃, thyroid hormone and retinoic acid receptors. *Mol. Cell Biol.* 12: 4153-4163. (1992).
13. **Kliewer, S.A.**, Umesono, K., Noonan, D.J., Heyman, R.A., and Evans, R.M. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature*. 358: 771-774. (1992).
14. **Perlmann, T.**, Rangarajan, P.N., Umesono, K., and Evans, R.M. Determinants for selective RAR and TR recognition of direct repeat HREs. *Genes Dev.* 7: 1411-1422. (1993).
15. **Klein-Hitpass, L.**, Schorpp, M., Wagner, U., and Ryffel, G.U. An estrogen-responsive element derived from the 5'-flanking region of the Xenopus vitellogenin A2 gene functions in transfected human cells. *Cell*. 46: 1053-1061. (1986).
16. **Martinez, E.**, Givel, F., and Wahli, W. The estrogen-responsive element as an inducible enhancer: DNA sequence requirements and conversion to a glucocorticoid-responsive element. *EMBO J.* 6: 3719-3727. (1987).
17. **Strahle, U.**, Klock, G. and Schutz, G. A DNA sequence of 15 base pairs is sufficient to mediate both glucocorticoid and progesterone induction of gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7871-7875. (1987).
18. **Umesono, K.** and Evans, R.M. Determinants of target gene specificity for steroid/thyroid hormone receptors. *Cell*. 57: 1139-1146. (1989).

19. Lydon, J.P., Power, R.F., and Conneely, O.M. Differential modes of activation define orphan subclasses within the steroid/thyroid receptor superfamily. *Gene Express.* 2: 273-283. (1992).
20. Denner, L.A., Weigel, N.L., Maxwell, B.L., Schrader, W.T., and O'Malley, B.W. Regulation of progesterone receptor-mediated transcription by phosphorylation. *Science.* 250: 1740-1743. (1990).
21. Aronica, S.M. and Katzenellenbogen, B.S. Progesterone receptor regulation in uterine cells: stimulation by estrogen, cyclic adenosine 3',5'-monophosphate, and insulin-like growth factor I and suppression by antiestrogens and protein kinase inhibitors. *Endocrinology.* 128: 2045-2052. (1991).
22. Power, R.F., Mani, S.K., Codina, J., Conneely, O.M., and O'Malley, B.W. Dopaminergic and ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *Science.* 254: 1636-1639. (1991).
23. Ignar-Trowbridge, D.M., Nelson, K.G., Bidwell, M.C., Curtis, S.W., Washburn, T.F., Machlachlan, J.A., and Korach, K.S. Coupling of dual signalling pathways: epidermal growth factor action involves the estrogen receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 89: 4658-4662. (1992).
24. Hazel, T.G., Nathans, D. and Lau, L.F. A gene inducible by serum growth factors encodes a member of the steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 8444-8448. (1988).
25. Milbrandt, J. Nerve growth factor induces a gene homologous to the glucocorticoid receptor gene. *Neuron* 1: 183-188. (1988).
26. Williams, G.T. and Lau, L.F. Activation of the inducible orphan receptor gene *nur77* by serum growth factors: dissociation of immediate-early and delayed-early responses. *Mol. Cell.Biol.* 13: 6124-6136. (1993).
27. Arenander, A.T., de Vellis, J., and Herschman H.R. Induction of c-fos and TIS genes in cultured rat astrocytes by neurotransmitters. *J. Neurosci.* 24: 107-114. (1989).
28. Watson, M.A. and Milbrandt, J. The NGFI-B gene, a transcriptionally inducible member of the steroid receptor gene superfamily: Genomic structure and expression in rat brain after seizure induction. *Mol.Cell.Biol.* 9: 4213-4219. (1989).
29. Wilson, T.E., Mouw, A.R., Weaver, C.A., Milbrandt, J. and Parker, K.L. The orphan nuclear receptor, NGFI-b regulates expression of the gene encoding steroid-21-hydroxylase. *Mol.Cell.Biol.* 13: 861-868. (1993).

30. **Davis, I.J.** and **Lau, L.F.** Endocrine and neurogenic regulation of the orphan nuclear receptors Nur77 and Nurr-1 in the adrenal glands. *Mol. Cell Biol.* 14: 3469-3483. (1994).
31. **Law, S.W., Conneely, O.M., DeMayo, F.J. and O'Malley, B.W.** Identification of a new brain specific transcription factor, Nurr1. *Mol. Endocrinol.* 6:2129-2135. (1992).
32. **Scearce, L.M., Laz, T.M., Hazel, T.G., Lau, L.F. and Taub, R.** RNR-1, a nuclear receptor in the NGFI-B/Nur77 family that is rapidly induced in regenerating liver. *J. Biol. Chem.* 268: 8855-8861. (1993).
33. **Mages, H.W., Rilke, O., Bravo, R., Senger, G. And Kroczeck, R.A.** NOT, a human immediate-early response gene closely related to the steroid/thyroid hormone receptor NAK1/TR3. *Mol. Endocrinol.* 8:1583-1591. (1994).
34. **Ryseck, R.P., MacDonald-Bravo, H., Mattei, M.G.,Ruppert, S. and Bravo, R.** Structure, mapping and expression of a growth factor inducible gene encoding a putative nuclear hormonal binding receptor. *EMBO J.* 8: 3327-3335. (1989).
35. **Nakai, A., Kartha, S., Sakurai, A., Toback, F.G. and DeGroot, L.J.** A human early response gene homologous to murine nur77 and rat NGFI-B, and related to the nuclear receptor superfamily. *Mol. Endocrinol.* 4:1438-1443. (1990).
36. **Maruyama, K., T. Tsukada, S. Bandoh, K. Sasaki, N. Ohkura, and K. Yamaguchi.** Expression of NOR-1 and its closely related members of the steroid/thyroid hormone receptor superfamily in human neuroblastoma cell lines. *Cancer Letters* 96: 117-122. (1995).
37. **Hedvat, C.V. and Irving, S.G.** The isolation and characterization of MINOR, a novel mitogen inducible nuclear orphan receptor. *Mol. Endocrinol.* 9:1692-1700. (1995).
38. **Ohkura, N., Hijikuro, M., Yamamoto, A. and Miki, K.** Molecular cloning of a novel thyroid/steroid receptor superfamily gene from cultured rat neuronal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 205: 1959-1965. (1994).
39. **Murphy, E.P., Dobson, A.D.W., Keller, C.H. and Conneely, O.M.** Differential regulation of transcription by the NURR1/NUR77 subfamily of nuclear transcription factors. *Gene Express.* 5: 169-179. (1995).
40. **Labelle, Y., Zucman, J., Stenman, G., Kindblom, L.-G., Knight, J., Turc-Carel, C., Dockhorn-Dworniczak, B., Mandahl, N., Desmaze, C.,**

- Peter, M., Aurias, A., Delattre, O. and Thomas, G. Oncogenic conversion of a novel orphan nuclear receptor by chromosome translocation. *Hum. Mol. Gen.* 4:2219-2226. (1995).
41. Okabe, T. R., Takayanagi, Imasaki, M. Haji, M. Nawata, H. and Watanabe, T. cDNA Cloning of a NGF1-B/nur77-Related Transcription Factor from an Apoptotic Human T Cell Line. *J. Immunol.* 154:3871-3879. (1995).
 42. Hazel, T.G., Misra, R., Davis, I.J., Greenberg, M.E. and Lau, L.F. Nur77 is differentially modified in PC12 cells upon membrane depolarization and growth factor treatment. *Mol. Cell Biol.* 11: 3239-3246. (1991).
 43. Wilson, T.E., Paulsen, R.E. Padgett, K.A. and Milbrandt, J. Participation of non-zinc finger residues in DNA binding by two nuclear orphan receptors. *Science*, 256: 107-110. (1992).
 44. Davis, I.J., Hazel, T.G. and Lau, L.F. Transcriptional activation by NUR77, a growth factor inducible member of the steroid hormone receptor superfamily. *Mol. Endocrinol.* 5:854-859. (1991).
 45. Perlmann, T. and Jasson, L. A novel pathway for vitamin A signalling mediated by RXR heterodimerization with NGF1-B and Nurr1. *Genes Dev.* 9: 769-782. (1995).
 46. Wilson, T.E., Fahrner, T.J., Johnston, M. and Milbrandt, J. Identification of the DNA binding site for NGFI-beta by genetic selection in yeast. *Science* 252: 1296-1300. (1991).
 47. Lala, D.S., Rice, D.A., and Parker, K.L. Steroidogenic factor 1, a key regulator of steroidogenic enzyme expression is the mouse homolog of fushi tarazu-factor 1. *Endocrinol.* 6: 1249-1258. (1992).
 48. Dreyer, C., Krey, G., Keller, H., Givel, F., Helftenbein, G. and Whali, W. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell.* 68: 879-887. (1992).
 49. Kastner, P., Mark, M. and Chambon, P. Nonsteroid Nuclear Receptors: What are Genetic Studies Telling Us About their Role in Real Life? *Cell.* 83: 859-869. (1995).
 50. Lee, S. S.-T., Pineau, T. Drago, J., Lee, E.J., Owens, J.W. Kroetz, D.L.. Fernandez-Salguero, P.M., Westphal, H., and Gonzalez, F.J. Targeted disruption of the a isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Mol. Cell Biol.* 15: 3012-3022. (1995).
 51. Qui, Y., Krishnan, V., Percira, F., Tsai, S.Y. and Tsai, M.-J. Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factors and their

- regulation. *J. Steroid Biochem.* 56: 81-85. (1996).
52. **Leid, M.**, Kastner, P., and Chambon, P. Multiplicity generates diversity in the retinoic acid signaling pathways. *Trends Biochem. Sci.* 17: 427-433. (1992).
53. **Mangelsdorf, D.J.**, Borgmeyer, U., Heyman, R.A., Zhou, J.Y., Ong, E.S., Org, A. E., Kakizura, A., and Evans, R.M. Characterization of three RXR genes that mediate the action of 9-cis retinoic acid. *Genes and Dev.* 6: 329-344. (1992).
54. **Mangelsdorf, D. J.**, Umesono, K., and Evans, R.M. The Retinoid Receptors. M.B. Sporn, A.B. Roberts, and D.S. Goodman, editors. Raven Press, New York. 319-349. (1994).
55. **Lohnes, D.**, Kastner, P., Dierich, A., LeMeur, M., and Chambon, P. Function of retinoic acid receptor in the mouse. *Cell* 73: 643-658. (1993).
56. **Lohnes, D.**, Mark, M., Mendelsohn, C., Dolle, P., Dierich, A., Gorry, P., Gansmuller, A. and Chambon, P. Function of retinoic acid receptors (RARs) during development. (I) Craniofacial and skeletal abnormalities in RAR double mutants. *Development* 120: 2723-2748. (1994).
57. **Lufkin, T.**, Lohnes, D. Mark, M. Dierich, A., Gorry, P. Gaub, M.P., LeMeur, M., and Chambon, P. High postnatal lethality and testis degeneration in retinoic acid receptor α mutant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 7225-7229. (1993).
58. **Luo, J.**, Pasceri, P., Conlon, R.A., Rossant, J., and Giguere, V. Mice lacking all-isoforms of retinoic acid receptor β develop normally and susceptible to the teratogenic effects of retinoic acid. *Mechanisms of Development* 53: 61-71. (1995).
59. **Qui, Y.**, Cooney, A.J. Kuratani, S., DeMayo, F.J., Tsai, Y.S., and Tsai,-J. M. Spatiotemporal expression patterns of chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factors in the developing mouse central nervous system: Evidence for a role in segmental patterning of the diencephalon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 91: 4451-4455. (1994).
60. **Crawford, P.A.**, Sadovsky, Y., Woodson, K., Lee, S.L. and Milbrandt, J. Adrenocortical Function and Regulation of the Steroid 21-Hydroxylase Gene in NGFI-B-Deficient Mice. *Mol. Cell. Biol.* 15: 4331-4336. (1995).
61. **Lee, S.L.**, Wesselschmidt, R.L. Linette, G.P., Kanagawa, O., Russell, J.H., and Milbrandt, J. Unimpaired thymic and peripheral T cell death in

- mice lacking the nuclear receptor NGF1-B (Nur77). *Science*. 269: 532-535. (1995).
62. **Hendrix, R.W.**, Roberts, J.W., Sthal, F.W. and Weisberg, R.A. LambdaII. Cold Spring Harbour Laboratories, Cold Spring Harbour, New York. (1983).
 63. **Miller, H.** Practical aspects of preparing phage and plasmid DNA: Growth, maintenance and storage of bacteria and bacteriophage. In: Guide to molecular cloning techniques. Berger, S.L. and Kimmel, A.R., eds. *Methods Enzymol.*, 152, 145-170. Academic Press. (1987).
 64. **Sambrook, J.**, Fritsch, E.F. and Maniatis, T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2, 2nd edition. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York. (1989).
 65. **Conneely, O.M.**, McDonnell, D.P., Beattie, W.G. and Woo, S.L.C. Cloning and characterization of eukariotic genes. In: *Hormone Action and Molecular Endocrinology*, 14th edition. Hughes, M.R., Scrader, W.T. and O'Malley, B.W., eds., 5.1-5.52. (1990).
 66. **Reed, K.C.** and Mann, D.A. Rapid transfer of DNA from agarose gels to nylon membranes. *Nucleic Acids Res.*, 13: 7202-7221. (1985).
 67. **Grunstein, M.** and Hogness, D.S. Colony hybridization: a method for the isolation of cloned DNAs that contain a specific gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72: 3961-3965. (1975).
 68. **Church, G.M.** and Gilbert, W. Genomic sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 81: 1991-1995. (1984).
 69. **DiLella, A.G.** and Woo, S.L.C. Hybridization of genomic DNA to oligonucleotide probes in the presence of tetramethylammonium chloride. In: Guide to molecular cloning techniques. Berger, S.L. and Kimmel, A.R., eds. *Methods Enzymol.*, 152: 447-451. Academic Press. (1987).
 70. **Feinberg, A.P.** and Vogelstein, B. Addendum: A technique for radiolabelling DNA restriction endonuclease fragments to high specific activity. *Anal. Biochem.*, 137: 266-267. (1984).
 71. **Saiki,R.K.**, Gelfand, D.H., Stoffel, S., Scharf, S.J., Higuchi, R. Primer directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 239: 487-491.(1988).
 72. **Sanger, F.**, Nicklen, S. and Coulson, A.R. DNA sequencing with chain terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 74: 5463-5467. (1977).
 73. **Simmons, D.M.**, Artiza, J.L. and Swanson, L.W. A complete Protocol for

- In Situ Hybridization of Messenger RNAs in Brain and Other Tissues With Radiolabeled Single-Stranded RNA Probes. *J. of Histotechnol.* 12 (3): 169-181. (1989).
74. **Saucedo-Cardenas, O.**, and Connecly, O.M. Comparative Distribution of Nurr1 and Nur77 Nuclear Receptors in the Mouse Central Nervous System. *J. Mol. Neurosci.* 7: 1-11. (1996).
75. **Smidt, M.P.**, van Schaick, H.S.A., Lanct, C., Tremblay, J.J., Cox, J. J., van der Kleij, A.A.M., Wolterink, G., Drouin, J. and Burbach, J.P.H. A homedomain gene Ptx3 has highly restricted brain expression in mesencephalic dopaminergic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94: 13305-13310. (1997).
76. **Ramírez-Solis, R.**, Rivera-Pérez, J., Wallace, J.D., Wims, M., Zheng, H. and Bradley, A. Genomic DNA microextraction: a method to screen numerous samples. *Anal. Biochem.*, 201: 331-335. (1993).
77. **Warnhoff M.** Simultaneous determination of norepinephrine, dopamine, 5-hydroxytryptamine and their main metabolites in rat brain using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Enzymatic hydrolysis of metabolites prior to chromatography. *J. Chromatogr.* 307: 271-281. (1984).
78. **Bostwick, J.R.** and Le, W.D. A tyrosine hydroxylase assay in microwells using coupled nonenzymatic decarboxilation of dopa. *Anal. Biochem.* 192: 125-130. (1997).
79. **Mount, S.M.** A catalogue of splice junction sequences. *Nucleic Acids Res.* 10: 459-472. (1982).
80. **Castillo, S.O.**, Xiao, Q., Lyu, M.S., Kozak, C.A. and Nikodem, V.M. Organization, sequence, chromosomal localization, and promoter identification of the Mouse Orphan Nuclear Receptor Nurr1 Gene. *Genomics.* 41: 250-257. (1997).
81. **Schwartzberg, P.L.**, Goff, S.P. and Robertson, E.J. Germ-line transmission of a c-abl mutation produced by targeted gene disruption in ES cells. *Science.* 246: 799-803. (1989).
82. **Charron, J.**, Malynn, B.A., Robertson, E.J., Goff, S.P. and Alt, F.W. High-frequency disruption of the N-myc gene in embryonic stem and pre-B cell lines by homologous recombination. *Mol. Cell.Biol.* 10: 1799-1804. (1990)
83. **Joyner, A.L.**, Skarnes, W.C. and Rossant,J. Production of a mutation in mouse En-2 gene by homologous recombination in embryonic stem cells. *Nature.* 338: 153-156. (1989).

84. **Soriano, P.**, Montgomery, C., Geske, R. and Bradley, A. Targeted disruption of the c-src proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. *Cell*. 64: 693-702. (1991).
85. **Mansour, S.L.**, Thomas, K.R. and Capecchi, M.R. Disruption of the protooncogene int-2 in mouse embryo-derived stem cells: a general strategy for targeting mutations to non-selectable genes. *Nature*. 336: 348-352. (1988).
86. **Thomas, K.R.**, and Capecchi, M.R. Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. *Cell*. 51: 503-512. (1987).
87. **Thomas, K.R.**, Deng, C. And Capecchi, M.R. High-fidelity gene targeting in embryonic stem cells by using sequence replacement vectors. *Mol. Cell. Biol.* 12: 2919-2923. (1992).
88. **Hasty, P.**, Ramírez-Solis, R., Krumlauf, R. and Bradley, A. Introduction of a subtle mutation into the Hox-2.6 locus in embryonic stem cells. *Nature*, 350: 243-246. (1991).
89. **Thomas, K.R.**, Folger, K.R. and Capecchi, M.R. High frequency targeting of genes to specific sites in the mammalian genome. *Cell*. 44: 419-428. (1986).
90. **Zetterstrom, R. H.**, Solomin, L., Jansson, L., Hoffer, B., Olson, L. and Perlmann, T. Dopamine Neuron Agenesis in Nurr1-Deficient Mice. *Science*. 276: 248-250. (1997).
91. **Yamada, T.**, Placzek, M., Tanaka, H., Dodd, J. and Jessel, T.M. Control of Cell pattern in the developing nervous system: polarizing activity of the floor plate and notochord. *Cell* 64: 635-647. (1991).
92. **Murphy, E.P.** and Connely, O.M. Neuroendocrine regulation of the hypothalamic Pituitary Adrenal Axis by the nurr1/nur77 subfamily of nuclear receptors. *Endocrinology* 16 (1): 39-47. (1997).
93. **Yu, Y.**, Li, W., Su, K., Yussa, M., Han, W., Perrimon, N. and Pick, L. The nuclear hormone receptor Ftz-F1 is a cofactor for the Drosophila homeodomain protein Ftz. *Nature (London)*. 385: 552-555. (1997).
94. **Guichet, A.**, Copeland, J.W., Erdelyi, M., Hlousek, D., Zavorszky, P., Ho, J., Brown, S., Percival-Smith A., Krause, H.M. and Ephrussi, A. The nuclear receptor homologue Ftz-F1 and the homeodomain protein Ftz are mutually dependent cofactors. *Nature*. 385: 548-552. (1997).
95. **Zhou, Q.-Y.** and Palmiter, R.D. Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic. *Cell*. 83: 1197-1209. (1995).

96. **Hynes, M.A.**, Poulsen, K., Armanini, M., Berkemeier, L., Phillips, H. and Rosenthal, A.J. Neurotrophin-4/5 is a survival factor for embryonic midbrain dopaminergic neurons in enriched cultures. *Neurosci. Res.* 37: 144-154. (1994).
97. **Hyman, C.**, Hofer, M., Barde, Y., Juhasz, M., Yancopoulos, G., Squinto, S. and Lindsay, R. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*. 350: 230-232. (1991).
98. **Knusel, B.**, Winslow, J.W., Rosenthal, A., Burton, L.E., Seid, D.P., Nikolic, K. and Hefti, F. Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin 3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 88: 961-965. (1991).
99. **Lin, L.-F.H.**, Doherty, D. H., Lile, J.D., Bektesh, S. and Collins, F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*. 260, 1130-1132. (1993).
100. **Choi-Lundberg, D.L.**, Lin, Q.L., Chang, Y.-N., Chiang, Y.L., Hay, C.M., Mohajeri, H., Davidson, B.L. and Bhon, M.C. Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy. *Science*. 275: 838-840. (1997).
101. **Snider, W.** Cell. Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us?. *Cell*. 77: 627-638. (1994).
102. **Pichel, J.G.**, Shen, L., Sheng, H.Z., Granholm, A.-C., Drago, J., Grinberg, A., Lee, E.J., Huang, S.P., Saarma, M., Hoffer, B.J., Sariola, H. and Westphal, H. Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF. *Nature*. 382: 73-75.
103. **Moore, M.W.**, Klein, R.D., Farinas, I., Sauer, H., Armanini, M., Phillips, H., Reichardt, L. F., Ryan, A. M., Carver-Moore, K. and Rosenthal, A. Renal and neuronal abnormalities in mice lacking GDNF. *Nature*. 382: 76-79. (1996).
104. **Shintani, A.**, Ono, Y., Kaisho, Y. and Igarashi, K. Characterization of the 5'-flanking region of the human brain-derived neurotrophic factor gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 182 (1): 325-332. (1992).

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Odila Saucedo Cárdenas

Candidato para el Grado de Doctor en Ciencias con Especialidad en Morfología

Título de Tesis: PAPEL FUNCIONAL DEL RECEPTOR NUCLEAR NURR1 EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE MAMIFERO

Campo de estudio: Morfología

Biografía:

Datos personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León, el 28 de Febrero de 1961, hija de la Sra. Odila Cárdenas Espinoza y el Sr. Victoriano Saucedo González.

Escolaridad: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con el título profesional de Biólogo en 1982.

Experiencia profesional:

1999-PRESENTE

Investigador Asociado 'B', División Genética, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS, Monterrey, N.L.

1991-1998

Senior Research Assistant, Department of Cell Biology, Baylor College of Medicine, Houston, Tx U.S.A.

1990-1991

Research assistant, Institute for Molecular Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Tx. U.S.A.

1987-1990

Auxiliar de investigación, Departamento de Ingeniería Genética de Plantas. CINVESTAV, I.P.N., Unidad de Irapuato, Irapuato, Gto.

1985-1987

Voluntaria como auxiliar de investigación, U.L.I.E.G., departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, U.A.N.L.

1982-1984

Gerente de Fomento para el Desarrollo Rural. Secretaría de la Reforma Agraria, San Luis Potosí.