

LA MORT CEL·LULAR EN EL DESENVOLUPAMENT DEL SISTEMA NERVIÓS

JACINT BOIX², JORDI CALDERÓ¹, JOAN X. COMELLA², JOSEP E. ESQUERDA¹ I JOAN RIBERA¹

Unitats de Neurobiologia Cel·lular¹ i Molecular². Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques. Facultat de Medicina. Universitat de Lleida.

Adreça per a la correspondència: Dr. J. E. Esquerda. Unitat de Neurobiologia Cel·lular. Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques. Facultat de Medicina. Universitat de Lleida. Av. de Rovira Roure, 44. 25198 Lleida.

INTRODUCCIÓ

La reconeguda complexitat organitzativa i funcional del sistema nerviós dels organismes adults es constitueix a partir d'elements primordials de simplicitat aparent, dels quals el sistema emergeix per transformacions progressives i espontànies en el decurs del desenvolupament embrionari. Per això, des de fa una colla d'anys i, principalment, a partir de Wilhelm His (1831-1904), Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), Hans Spemann (1869-1941) i Viktor Hamburger (1900-), la recerca dels processos biològics implicats en el desenvolupament del sistema nerviós, a part del seu valor intrínsec, ha estat considerada essencial per entendre l'organització i el funcionament del sistema en l'adult. Com en altres àmbits de la biologia del desenvolupament, la història natural d'una neurona pot ser considerada com una successió temporal de transicions que podem definir (sovint arbitràri-

ament, d'acord amb les nostres possibilitats d'exploració) com a fases o etapes per les quals la cèl·lula ha de passar durant la diferenciació del sistema nerviós. Es pot distingir en aquestes etapes: a) la *inducció* (adquisició de les característiques de llinatge cel·lular); b) la *proliferació* (generació redundant d'elements cel·lulars o peces necessàries per engalzar el sistema); c) la *migració* (desplaçament espacial de les cèl·lules per tal d'ocupar territoris per a una morfogènesi adequada); d) la *diferenciació* (adquisició de característiques fenotípiques i funcionals singulars i pròpies dels distints tipus neuronals); e) la *selecció* positiva o negativa (per la qual el nombre final de neurones és sotmès a restriccions que condueixen a l'eliminació per mort cel·lular d'un gran nombre de neurones –i també cèl·lules glials– prèviament diferenciades); f) la formació de connexions sinàptiques o *sinaptogènesi*

ini-cial (establiment de la connectivitat primitiva, sovint transitòria, i l'inici de l'activitat funcional endògena); g) la *maduració* (remo-delació sinàptica que a vegades implica la regressió de connexions primitives i l'establiment «definitiu» dels circuits i connexions d'acord amb l'inici de l'activitat reflexa i dels ínputs sensorials), i h) la *invocació* (pèrdua de capacitat funcional i mort cel·lular vinculada a l'envelliment). Cadascun d'aquests processos és regulat per mecanismes molt complexos, alguns dels quals es comencen a conèixer ara. Malgrat que es puguin considerar fenòmens discrets s'han de considerar interdependents (amb capacitat d'influir-se entre ells) tant a nivell individual (cel·lular) com a nivell de sistema, en la regulació del qual les relacions entre les neurones i entre aquestes i altres cèl·lules (per exemple, la glia, cèl·lules diana, etc.) juguen un paper molt important.

En aquest context considerarem d'una manera més específica la mort neuronal. Abans de tot cal dir que la mort neuronal assoleix magnituds considerables durant el desenvolupament. Avui dia està plenament assumida la significació biològica de la mort cel·lular. No obstant això, aquest és un concepte recent, malgrat que el fenomen, quant al del sistema nerviós, ja fou intuït per Cajal i demostrat per Hamburger i Levi-Montalcini l'any 1949. Durant molts anys, els científics s'han resistit a admetre la mort cel·lular com un procés fisiològic implicat en el desenvolupament normal dels organismes. El pensament tradicional considerava que el desenvolupament embrionari estava sustentat únicament per fenòmens «progressius» o «additius» com la proliferació i diferenciació cel·lulars, en els quals es fonamentaven el creixement i la morfogènesi propis de l'embrió. Semblava contrari a la intuïció admetre que la mort cel·lular, paradigma de la lesió histopatològica, pogués tenir un paper important en un procés de connotacions

tan diametralment oposades com és el desenvolupament embrionari.

INTERACCIONS CEL·LULARS EN LA REGULACIÓ DE LA MORT NEURONAL

La mort neuronal que té lloc durant el desenvolupament s'anomena mort neuronal *fisiològica*, *natural* o *programada* i també *histogènica*. Generalment afecta les neurones en etapes relativament avançades de diferenciació cel·lular; per tant, les neurones disposen de prolongacions dendrítiques i axonals desenvolupades, en les quals s'està iniciant la sinaptogènesi. Malgrat que la mort neuronal fisiològica afecta gairebé totes les poblacions de neurones examinades, aquest procés s'ha pogut estudiar amb detall en les neurones que envien projeccions cap al sistema nerviós perifèric, com, per exemple, les neurones dels ganglis sensorials i les motoneurones de la banya anterior. En el cas de les motoneurones espinals de l'embrió de pollastre, el període de mort fisiològica està molt ben delimitat en el temps coincidint amb l'etapa de formació dels primers contactes amb les cèl·lules musculars i s'estén des del dia embrionari 6 (E6) al dia embrionari 10 (E10) (Hamburger, 1975). La primera observació que cal ressaltar és el fet que la quantitat d'aquestes neurones que moren durant el desenvolupament depèn de la disponibilitat dels seus territoris diana d'innervació (Figura 1). Per exemple, l'ablació d'una extremitat en l'embrió de pollastre determina una mort massiva de les motoneurones justament en el període de temps en què haurien d'innervar aquesta extremitat (Hamburger, 1958; Oppenheim *et al.*, 1978) i, contràriament, la implantació d'una extremitat supernumèria disminueix el nombre de motoneurones que normalment morien (Hollyday

i Hamburger, 1976). També la innervació aferent d'alguna manera determina la magnitud de la mort fisiològica de les motoneurons; així, la interrupció de connexions aferents supraespinals, per exemple per secció de la medul·la en

embrions molt joves, determina posteriorment la mort massiva de motoneurons, en aquest cas retardada respecte al període de mort fisiològica, ja que no es detecta fins després d'E10 (Okado i Oppenheim, 1984). Queda clar, doncs, que les interac-

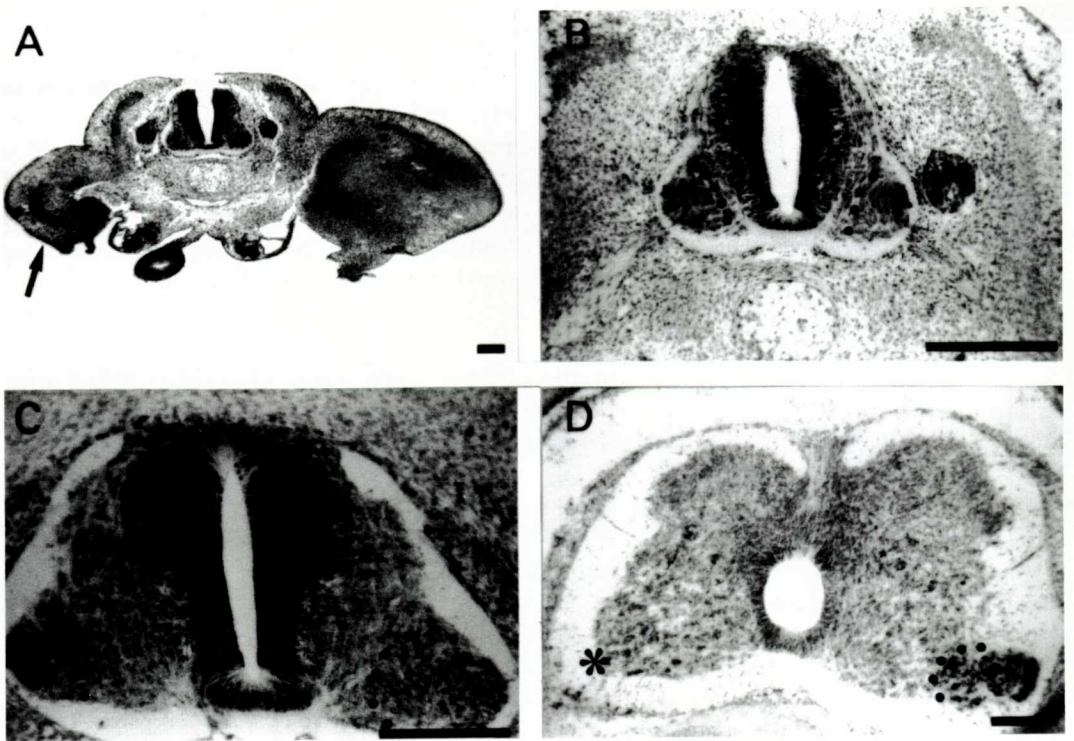


Figura 1. Microfotografies de seccions transversals d'embrions de pollastre de diferents edats de desenvolupament després de l'ablació unilateral (costat dret) de l'esbós de l'extremitat a E2. Les seccions han estat efectuades a nivell de la regió lumbar de la medul·la espinal i s'han tenyit amb tionina. A) i B) mostren dos seccions d'embrions E5.5 a diferents augments. Observeu en A) el diferent grau de desenvolupament de l'extremitat dreta (fletxa) i esquerra; com a conseqüència de l'operació les vísceres s'han desenvolupat ectòpicament. A B) es pot apreciar la dimensió similar de la columna motora lateral lumbar (delimitada per punts) del costat operat (*) i no operat. Contràriament, a E6.5 (C) la diferència de grandària entre la columna motora lateral lumbar (delimitada per punts) dels dos costats és molt evident a causa de la mort massiva de motoneurons al costat operat (*). A E10 (D) gairebé la totalitat de les motoneurons del costat operat (*) han mort per l'absència de la diana d'innervació; la columna motora lateral lumbar del costat no operat s'ha delimitat amb punts. Barres de calibratge = 100 µm.

cions cel·lulars entre les moto-neurons i les cèl·lules amb les quals es connecten són essencials per a la regulació de la seva supervivència.

A més del contacte amb altres cèl·lules, es coneix que altres factors també influeixen de manera decisiva el grau de mort neuronal fisiològica com, per exemple, l'activitat de les sinapsis en desenvolupament. La paràlisi muscular provocada experimentalment per l'administració d'agents que bloquegen la neurotransmissió colinèrgica en la sinapsi neuromuscular en el moment del seu desenvolupament inhibeix, gairebé totalment, el procés de mort fisiològica de les motoneurons. Així, es pot rescatar motoneurons de la mort fisiològica per l'administració crònica de curare, α -bungarotoxina o, fins i tot, toxina botulínica a l'embrió de pollastre entre E6 i E10 (Pittman i Oppenheim, 1978). Cal dir, però, que aquests tractaments alteren de forma molt important la sinaptogènesi neuromuscular tornant la cèl·lula muscular exageradament receptiva a l'establiment de sinapsis, de manera que l'efecte primari d'aquests agents podria ser afavorir la capacitat de les motoneurons per accedir a les seves dianes, accés que de forma natural estaria limitat per la mateixa activitat muscular. Per tant, l'efecte d'aquests agents bloquejadors, no és pas directe sobre els mecanismes que desencadenen la mort, sinó la conseqüència d'una sinaptogènesi augmentada. En un context més genèric, també podem considerar aquest fenomen una mostra de la capacitat adaptativa del sistema nerviós en formació, en la qual es pot comprovar com la mort cel·lular és instrumentalitzada interactivament amb l'activitat del sistema per determinar el nombre d'elements (neurons) adequats per al seu funcionament, i així regula una part de la seva morfogènesi. En el cas d'una manipulació experimental que anul·la l'activitat funcional evocada a les dianes durant el període si-

naptogenètic, aquestes «no s'assabenten» que han estat innervades i per tant no es posen en marxa els mecanismes normals de restricció (dependents d'activitat) que eviten la formació supernumerària de sinapsis; això permet un accés incontrolat de les neurones a les seves dianes que anul·la la selecció negativa de la població neuronal per mort cel·lular. Podem entendre així la mort cel·lular com un procés epigenètic que contribueix, de forma determinant, a la morfogènesi del sistema tant en la seva vessant natural com en alteracions, per tal adaptar-se plàsticament a nous requeriments, en aquest cas, experimentalment imposats.

Cal preguntar-nos ara en què consisteix el procés de mort cel·lular fisiològica des del punt de vista cel·lular. En principi, es pot afirmar que la gran majoria de cèl·lules que es moren de forma natural durant el desenvolupament ho fan mitjançant un mecanisme d'apoptosi que cal diferenciar de la mort cel·lular més pròpia de les situacions patològiques, com és la mort per necrosi. Cal remarcar, però, que la mort (i també la manca de mort) per apoptosi també és present en certes patologies.

APOPTOSI VERSUS NECROSI

Per les seves característiques citològiques s'han distingit dos tipus diferents de mort cel·lular, que s'han denominat *apoptosi* i *necrosi*, respectivament (Kerr *et al.*, 1972). Tant a l'un com a l'altre la cèl·lula mostra canvis morfològics propis que permeten la seva catalogació histològica. No obstant això, diferenciar els dos processos no és sempre fàcil per l'existència d'aspectes comuns en ambdós.

La necrosi té lloc com a resposta a una agressió patològica externa sobre la cèl·lula i, en principi, no es dona en situacions fisiològiques. Generalment grups de cèl·

lules s'afecten de manera simultània. Ja en estadis molt inicials hi ha una pèrdua de la integritat de la membrana plasmàtica amb una incapacitat de regular els gradients iònics o osmòtics. Fruit d'això hi ha un augment de la permeabilitat a molècules extracel·lulars i edema cel·lular, i la cèl·lula s'infla. A nivell ultraestructural es pot apreciar com la membrana cel·lular mostra clares discontinuïtats. Els orgànuls citoplasmàtics degeneren, el reticle endoplasmàtic rugós s'infla, els ribosomes es desprenen i es formen vacúols. El nucli esdevé picnòtic i la cromatina, que inicialment es condensa, acaba trencant-se (cariorrexí) en estadis més avançats en nombrosos fragments i el nucli desapareix completament. En etapes ulteriors es produeix la lisi cel·lular i les restes de la neurona són fagocitades pels fagòcits presents a l'infiltrat inflamatori que normalment acompanya la necrosi.

L'apoptosis s'observa a l'embrió i a l'adult, tant en condicions fisiològiques com en estats patològics. Es considera el tipus principal de mort cel·lular fisiològica. El terme apoptosi s'utilitza habitualment com a sinònim de mort cel·lular programada, i per tant és, a diferència de la necrosi, un procés actiu en què la cèl·lula posa en marxa un programa de mort com si es tractés d'un autèntic suïcidi (Martin i Johnson, 1991). En contraposició a la necrosi, en la qual l'homeòstasi cel·lular està passivament enderrocada per la força d'un element extern destructor, en la mort per apoptosi la cèl·lula «decideix», en funció dels senyals que rep (o deixa de rebre) del seu entorn, activar mecanismes propis que condueixen a l'autoeliminació controlada. L'apoptosi habitualment té lloc en cèl·lules aïllades i no en grups de cèl·lules, com en el cas de la necrosi. La cèl·lula es retreu, els orgànuls es mantenen intactes, almenys inicialment, i no hi ha discontinuïtat en la membrana

plasmàtica. La cromatina nuclear es condensa i adquireix una distribució més perifèrica al nucli. La picnosi del nucli té lloc en etapes més inicials en l'apoptosi que en la necrosi. Durant el procés de condensació de la cromatina hi ha activació d'endonucleases dependents de calci que determinen el trencament del DNA nuclear en regions entre els nucleosomes, i produeixen sèries de fragments d'una longitud múltiple de 180-200 parells de bases. Aquests fragments es poden observar quan es fa una electroforesi del DNA de cèl·lules apoptòtiques en gels d'agarosa, on apareix un patró clàssic anomenat *laddering*. En etapes més avançades la membrana plasmàtica presenta protuberàncies que a la llarga acabaran separant-se de la resta de la cèl·lula i constituïran formacions compactes envoltades de membrana, que reben el nom de cossos apoptòtics. Els cossos apoptòtics seran fagocitats per macròfags o altres cèl·lules adjacents amb capacitat fagocítica, fet que evita, en part, la resposta inflamatòria.

Cada cop sembla més clar que qualsevol noxa que es trobi per sota de l'umbral necessari per induir necrosi pot conduir a una mort de tipus apoptòtic (Kerr i Harmon, 1991), i en algunes situacions els límits entre la mort cel·lular per necrosi i la mort per apoptosi no són gens nets. Malgrat això, que la mort esdevingui apoptòtica o bé necròtica depèn també de la cèl·lula sobre la qual actua la noxa desencadenant del procés i de l'estadi de desenvolupament en què es trobi (Barrett i Barlett, 1994).

Com s'ha esmentat abans, contràriament a la necrosi, on el DNA es trenca d'una manera totalment aleatòria, a l'apoptosi hi ha una fragmentació internucleosomal del DNA. Encara que aquest fet no es doni en tots els casos d'apoptosi, avui és considerat el «segell» que identifica aquest tipus de mort (Compton, 1992). L'acció d'endonucleases durant l'apoptosi exposa nous ex-

trens 3'-OH del DNA bicatenari fragmentat; aprofitant això s'ha desenvolupat una tècnica que utilitza *in situ* una transferasa terminal per tal d'incorporar dUTP conjugat amb un marcador als extrems 3'-OH del DNA fragmentat. (Gavrieli *et al.*, 1992). Aquest procediment es coneix amb el nom de TUNEL i permet visualitzar directament les cèl·lules apoptòtiques que tenen el DNA fragmentat sobre seccions de teixit o en cèl·lules aïllades.

MECANISMES MOLECULARS REGULADORS DEL PROCÉS APOPTÒTIC

Malgrat l'elevat nombre de publicacions i la intensa activitat investigadora durant els darrers anys entorn de l'apoptosi, ha estat força difícil identificar entitats moleculars i mecanismes executors de l'apoptosi per mètodes bioquímics o de biologia molecular. Afortunadament l'apoptosi sembla ser un procés de mort cel·lular que, apareixent evolutivament amb els primers organismes multicel·lulars, es conserva en l'evolució posterior fins avui. Aquest fet ha permès que els estudis genètics sobre la mort cel·lular programada durant el desenvolupament embrionari d'un invertebrat, concretament el nematode *Caenorhabditis elegans*, siguin clau per arribar als coneixements actuals sobre la regulació molecular de l'apoptosi. *C. elegans* presenta tres gens, anomenats *ced-3*, *ced-4* i *ced-9*, que resulten ser els responsables de l'execució de la mort cel·lular apoptòtica. Així el dèficit de *ced-3*, o bé el dèficit de *ced-4*, impliquen la desaparició del fenomen apoptòtic del desenvolupament embrionari de *C. elegans* i, per tant, els seus productes gènics han de ser considerats efectors positius d'apoptosi (Ellis i Horvitz, 1986). Contràriament, el dèficit de *ced-9* ocasiona la mort apoptòtica de moltes

cèl·lules que sobreviurien en un desenvolupament embrionari normal. Aquesta mort addicional no s'observarà en el doble mutant de *ced-3* i *ced-9* o bé en el de *ced-4* i *ced-9*. Per tant *ced-3* i *ced-4* s'estarien expressant constitutivament en cèl·lules no destinades a morir durant el desenvolupament de *C. elegans* i el producte gènic de *ced-9* seria un antagonista funcional o inhibidor de l'apoptosi (Ellis *et al.*, 1991).

Amb relació a *Ced-4* destaca el fet que encara no s'ha trobat cap homologia a les proteïnes de seqüència coneguda, i la informació publicada sobre ell és escassa. Coneixem que *ced-4* codifica una proteïna d'un pes molecular de 63 kD, la qual és capaç de lligar calci (Yuan i Horvitz, 1992). Aquest fet implica aquest catió en la regulació de l'apoptosi, a més d'altres evidències ja esmentades,

Amb relació a *Ced-3* succeïa quelcom semblant a *Ced-4*. La informació era escassa fins que fa uns tres anys es va identificar la seva homologia a ICE, l'enzim conversor de la interleucina-1 β (Yuan *et al.*, 1993). Posteriorment ha aparegut molta bibliografia i s'han anat identificant productes gènics relacionats, els quals recollim a la taula I. ICE és una proteasa que processa la proteïna precursora de la interleucina-1 β , la qual està implicada, per exemple, en la quimiotaxi de les cèl·lules inflamatòries. Les proteases amb homologia a *Ced-3*/ICE presenten les següents característiques comunes:

- 1) Cisteïna en el seu centre actiu, la qual cosa les classifica com a cisteïnaproteases.

- 2) Unes dianes proteolítiques específiques i poc freqüents, on destaca un residu d'aspàrtic en el lloc de tall.

- 3) Se sintetitzen en forma de proenzims, els quals o tenen capacitat d'autoactivació proteolítica o són activats per les mateixes proteases que generen. Això suggereix la possible existència d'una cascada

d'activació semblant a la de la coagulació plasmàtica.

4) Presenten una estructura oligomèrica, que facilita una regulació per subunitats defectives, que actuen d'una forma dominant negativa. Aquestes formes s'obtenen per fenòmens de *splicing* alternatiu i són els homòlegs estructurals/ antagonistes funcionals de la taula I.

5) Es localitzen d'entrada al citoplasma (Lazebnik *et al.*, 1994), presenten com a substrat determinades proteïnes nuclears (Taula II) i són inductores d'apoptosi quan són sobreexpressades.

En estudiar el sistema immunitari s'ha observat que les cèl·lules atacades pels limfòcits citotòxics o assassins moren apoptòticament. El fet que el limfòcit citotòxic per induir apoptosi utilitzi una proteasa, la granzima B o fragmentina-2, que malgrat ser una serinaproteasa sense cap homologia a ICE presenta una especificitat de substrat semblant al d'aquesta proteasa, implica una convergència evolutiva. És a dir, suggereix que els substrats tallats per aquestes prote-

ases relacionades amb ICE (PRICE) poden ser rellevants en el procés de l'apoptosi. A aquest enfocament qualitatiu de la proteòlisi apoptòtica, que es basaria en la rellevància funcional que puguin tenir els substrats coneguts (Taula II) o els encara desconeguts, s'hi oposa un enfocament quantitatiu, segons el qual el desencadenament d'una proteòlisi més enllà de la capacitat de reparació de la cèl·lula conduiria a l'apoptosi (Martin i Green, 1995). L'activació d'altres proteases en el curs de l'apoptosi, com per exemple la calpaïna (Squier *et al.*, 1994) i l'amplificació funcional que es pot assolir amb cascades proteolítiques, que com hem esmentat caracteritzen les PRICE, donarien suport a aquest segon enfocament.

El gen homòleg a *ced-9* ha resultat ser l'oncogen *bcl-2*, el qual ja era conegut i rebia aquest nom per la seva implicació en un tipus de leucèmia de cèl·lules B (Hengartner i Horvitz, 1994). Entorn de *bcl-2*, ha aparegut una extensa família de productes gènics que exposem a la taula III. S'ha demostrat que aquestes proteïnes interaccionen i poden

TAULA I. Família de proteïnes relacionades amb Ced-3.

Amb homologia estructural (cisteïnoproteases) i funcional:	
ICE α	Miura <i>et al.</i> (1993)
ICE β	Alnemri <i>et al.</i> (1995)
ICE γ	Alnemri <i>et al.</i> (1995)
ICErel-II / Ich-2 / TX	Faucheu <i>et al.</i> (1995)
ICErel-III	Munday <i>et al.</i> (1995)
Nedd-2 / Ich-1 _L	Wang <i>et al.</i> (1994)
CPP32 / Yama	Fernandes-Alnemri <i>et al.</i> (1994)
Mch-2	Fernandes-Alnemri <i>et al.</i> (1995)
Amb homologia estructural però amb antagonisme funcional:	
ICE δ	Alnemri <i>et al.</i> (1995)
ICE ϵ	Alnemri <i>et al.</i> (1995)
Ich-1 _S	Wang <i>et al.</i> (1994)
Sense homologia estructural (serinaproteasa) però amb agonisme funcional:	
Granzima B / fragmentina-2	Heusel <i>et al.</i> (1994)

formar homodímers o heterodímers (Yin *et al.*, 1994; Sato *et al.*, 1994). Sabem que Bcl-2 i Bcl-x_L són proteïnes intracel·lulars, unides a membranes del mitocondri, del reticle endoplasmàtic i del nucli (Krajewski *et al.*, 1993; Lithgow *et al.*, 1994; González-García *et al.*, 1994). Funcionalment, han aparegut resultats involucrant Bcl-2 en fenòmens de protecció enfront de radicals oxidants (Hockenbery *et al.*, 1993) i de control del tràfic intracel·lular de proteïnes i ions (Meikrantz *et al.*, 1994; Ryan *et al.*, 1994; Lam *et al.*, 1994). Bcl-2 sembla protegir les cèl·lules no solament de l'apoptosi sinó també de la mort necròtica (Kane *et al.*, 1993). La bibliografia apareguda durant els darrers anys amb relació a aquesta família de proteïnes ha estat extensa, però malgrat tot hem de reconèixer que encara ignorem els mecanismes precisos a través dels quals aquesta família de proteïnes exerceix els seus efectes de protecció cel·lular.

Adicionalment a *ced-3*, *ced-4* i *ced-9* o als seus anàlegs en vertebrats superiors, altres productes gènics han demostrat ser reguladors de l'execució de l'apoptosi en determinats sistemes o models. Per exemple, el gen supressor de tumors *p53*, qualificat de guardià del genoma perquè detecta lesions al DNA, bloqueja el cycle cel·lular per permetre

l'actuació de la maquinària reparadora de DNA i, quan les lesions impliquen inestabilitat genòmica o van més enllà de la capacitat de reparació, elimina apoptòticament la cèl·lula. L'apoptosi dependent de *p53* ha demostrat ser un procediment emprat a les cèl·lules per suprimir el creixement i la progressió tumoral *in vivo* (Symonds *et al.*, 1994). La proteïna *p53* és, de fet, un activador/repressor transcripcional i l'apoptosi que genera podria ser explicada per la reducció de l'expressió de Bcl-2 i l'augment de l'expressió de Bax observada (Miyashita *et al.*, 1994). L'oncogen *c-myc*, que és també un regulador transcripcional lligat a fenòmens de proliferació cel·lular, indueix apoptosi per sobreexpressió (Evan *et al.*, 1992). Curiosament l'apoptosi induïda per *c-myc* és mediada per *p53* (Wagner *et al.*, 1994; Hermeking i Eick, 1994), fet que amplia el nombre de situacions que porten a l'apoptosi i passen per *p53*.

El darrer conjunt de gens que han evidenciat ser reguladors d'apoptosi estan a la vegada involucrats en el control del cycle cel·lular, per exemple, la proteïnacinasas *p34^{cdc2}*, l'activació de la qual és necessària per trobar apoptosi a les cèl·lules que són atacades per limfòcits citotòxics, o més precisament per granzima B/fragmentina-2 (Shi

TAULA II. Proteïnes nuclears subjectes a proteòlisi en el curs de processos apoptòtics

Proteïna nuclear	Substrat de les PRICE	Referències
Polimerasa de poli-ADP-ribosa (PARP)	+	Kaufmann <i>et al.</i> (1993)
U1snRNP 70kD	+	Casciola-Rosen <i>et al.</i> (1994)
Lamina A	?	Lazebnik <i>et al.</i> (1995)
Lamina B ₁	?	Neamati <i>et al.</i> (1995)
Topoisomerasa I	?	Kaufmann (1989)
Topoisomerasa II	?	Kaufmann (1989)
Histona H1	?	Kaufmann (1989)

TAULA III. Família de proteïnes relacionades amb Ced-9

Amb homologia estructural i funcional:	
Bcl-2 α	Tsujimoto i Croce (1986)
Bcl-2 β	Tsujimoto i Croce (1986)
Bcl-x _L	Boise <i>et al.</i> (1993)
Bcl-x _B	González-García <i>et al.</i> (1994)
Bcl-w	Pendent de publicació
Mcl-1	Kozopas <i>et al.</i> (1993)
A1	Lin <i>et al.</i> (1993)
EBV-BHRF1	Henderson <i>et al.</i> (1993)
ASF-LMW5-HL	Neilan <i>et al.</i> (1993)
Amb homologia estructural però amb antagonisme funcional:	
Bax	Oltvai <i>et al.</i> (1993)
Bad	Yang <i>et al.</i> (1995)
Bak	Chittenden <i>et al.</i> (1995)
	Farrow <i>et al.</i> (1995)
	Kiefer <i>et al.</i> (1995)
Bcl-x _S	Boise <i>et al.</i> (1993)
Nbk / Bik1	Pendent de publicació
Sense homologia estructural però amb agonisme funcional:	
Bag-1	Takayama <i>et al.</i> (1995)
E1B19K	Boyd <i>et al.</i> (1994)
EBV-LMP1	Henderson <i>et al.</i> (1991)

et al., 1994). Hi ha també estudis que impliquen la ciclina A (Meikrantz *et al.*, 1994), la ciclina B1 (Shimizu *et al.*, 1995) i el factor transcripcional E2F (Shan i Lee, 1994; Haas-Kogan *et al.*, 1995) en la regulació de l'apoptosi. En el cas d'E2F resulta interessant observar que l'apoptosi generada forçant la seva expressió a fibroblasts quiescents és mediada novament per p53 (Qin *et al.*, 1994). Els resultats acabats d'esmentar suggereixen que, paral·lelament als agents genotòxics (radiacions, intercalants químics, etc.), els conflictes en la regulació del cicle cel·lular també poden activar p53 i apoptosi. Si finalment es considera que el mecanisme pel qual p53 indueix apoptosi és desequilibrant la relació Bcl-2/Bax (Miyashita *et al.*, 1994) o la dels seus anàlegs funcionals, podem concloure que el paper funcional d'aquesta fa-

mília de gens (Taula III) és força central en la regulació de l'apoptosi.

Centrant-nos en l'apoptosi en cèl·lules neuronals, que és l'objecte d'aquesta revisió, podem afirmar que ja hi ha bastants resultats que hi impliquen tots els productes gènics esmentats anteriorment. Els models d'apoptosi neuronal es basen essencialment en els requeriments tròfics específics que presenten les neurones durant determinades etapes del desenvolupament; la manca d'aquest trofisme procedent, per exemple, de la diana d'innervació indueix apoptosi. En aquest context s'ha demostrat que l'expressió de c-Jun (Estus *et al.*, 1994) i la ciclina D1 (Freeman *et al.*, 1994) són essencials per a l'apoptosi de neurones simpàtiques privades de NGF. Aquestes neurones són cèl·lules postmitòtiques, per tant

podríem formular la hipòtesi que l'increment d'E2F, que és conseqüència de l'increment de la ciclina D1, empenyeria de nou aquestes neurones cap al cycle cel·lular. El conflicte resultant conduiria a l'apoptosi, a través de l'activació possiblement de p53, la qual cosa comportaria simultàniament o alternativament:

- 1) la reducció dels nivells i l'expressió de Bcl-2 o anàlegs funcionals,
- 2) l'augment dels nivells i l'expressió de Bax o anàlegs funcionals.

Una reducció de Bcl-2 en aquest procés ja és un fet demostrat (Greenlund *et al.*, 1995), la implicació de p53, encara no. Donant suport a aquesta hipòtesi, tenim que en ratolins deficientes en el gen del retinoblastoma (mutacions nul·les de *Rb*), fet que suposa un increment d'E2F actiu, apareix mort massiva en el desenvolupament del sistema nerviós (Lee *et al.*, 1992). Addicionalment tenim que la sobreexpressió de Bcl-2 ha demostrat repetidament protegir cèl·lules neuronals, no solament de l'apoptosi (García *et al.*, 1992; Allsop *et al.*, 1993; Dubois-Dauphin M., 1994) sinó també de la necrosi (Kane *et al.*, 1993). Una certa sorpresa es presenta, per tant, quan analitzem els ratolins deficientes en Bcl-2 (mutacions nul·les de *bcl-2*) i veiem que la neuro-gènesi no està afectada (Veis *et al.*, 1993). La posterior troballa en els mutacions nul·les per *knock-out* de *bcl-x* d'un fenotip semblant al dels mutacions nul·les per *knock-out* de *Rb*, amb mort cel·lular massiva al sistema nerviós (Motoyama *et al.*, 1995), ens ofereix una explicació dels resultats dels mutacions nul·les per *knock-outs* de *bcl-2*. Breument, que Bcl-2 i Bcl-x_L siguin redundants funcionalment no implica òbviament que ho siguin en la localització i cronologia de la seva expressió genètica. Per construir un esquema més coherent, faltaria demostrar que *bcl-x* és regulat transcripcionalment per p53 i Bcl-x_L, per exemple, disminueix en models d'apoptosi neuronal per privació

neurotròfica. Finalment i en contra d'aquesta hipòtesi, tenim que no s'ha descrit disminució de la mort cel·lular programada al sistema nerviós dels ratolins mutació nul·la en p53 (Donehower *et al.*, 1992), però tampoc no coneixem si aquest aspecte ha estat estudiat acuradament.

La darrera qüestió a abordar seria el paper dels homòlegs de Ced-3, les PRICE, en aquest paradigma apoptòtic de privació neurotròfica. Doncs bé, hi ha resultats publicats que impliquen les PRICE en la regulació de l'apoptosi neuronal. En el primer article l'expressió d'un inhibidor viral d'ICE, el producte del gen *crmA*, protegeix neurones sensorials de la privació de NGF (Gagliardini *et al.*, 1994). En el segon article són peptoides, emprats com inhibidors farmacològics de les PRICE, els qui protegeixen de morir apoptòticament a motoneurons *in vivo* i *in vitro* (Milligan *et al.*, 1995). Ens podem plantejar també les interaccions entre les PRICE i els anàlegs de Bcl-2. Deixant a part les interaccions funcionals, fets ja constatats en la genètica de *C. elegans*, hi comencen a haver evidències que probablement participarien en llocs o rutes metabòliques força independents (Strasser *et al.*, 1995).

FACTORS NEUROTRÒFICS I ELS SEUS RECEPTORS

Si les neurones, en una determinada etapa del desenvolupament, necessiten el contacte amb les seves dianes per sobreviure i fins tot competeixen per accedir-hi, de tal manera que aquelles que no tinguin èxit en dita competició desapareixen per un procés fisiològic de mort, cal determinar més exactament la naturalesa del substracte pel qual competeixen. Avui coneixem, a nivell molecular, alguns d'aquests substractes, que són els factors neurotròfics, especialment entre ells, les neurotrofines.

Les neurotrofines

La família de les neurotrofines és composta actualment per cinc membres anomenats, per ordre de descobriment, *nerve growth factor* (NGF), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *neurotrophin-3* (NT3) o neurotrofina-3, *neurotrophin-4/5* (NT4/5) o neurotrofina 4/5 i *neurotrophin-6* (NT6) o neurotrofina-6. Totes elles tenen entre si analogies de seqüència que defineixen la família.

Nerve growth factor (NGF) o *factor de creixement nerviós*

El primer factor de la família caracteritzat va ser l'NGF. Aquest fet es va produir als anys cinquanta o seixanta i, actualment, es considera el prototip dels factors tròfics del sistema nerviós. D'aquesta molècula es coneix la seqüència proteica, l'estructura cristal·lina tridimensional, l'organització genòmica del gen, les poblacions neuronals que responen a aquesta proteïna i els dèficits que provoca la seva manca funcional (mitjançant anticossos o bé amb ratolins amb mutacions nul·les del gen). La proteïna consisteix en un complex amb un coeficient de sedimentació de 7S que està format per tres subunitats (α , β , γ) en una proporció 2 α : β :2 γ i d'un pes molecular total de 140 kD (Varon *et al.*, 1967a i 1967b). La subunitat amb activitat neurotròfica és la β i és formada per un dímer unit de forma no covalent i compost per dues cadenes polipeptídiques idèntiques; cadascuna conté 118 aminoàcids i un pes molecular total de 21 kD (Greene *et al.*, 1971; Harper i Thoenen, 1980). El coeficient de sedimentació del dímer és de 2,5S, i sovint aquest és el nom pel qual també es coneix. La funció de la subunitat α no es coneix. En canvi la subunitat γ és una esteropeptidasa específica d'arginines que catalitza el pas de la molècula precursora anomenada pro- β monòmer a la forma mo-

nomèrica de la subunitat β (Greene i Shooter, 1980).

Les poblacions neuronals amb supervivència regulada per l'NGF inclouen neurones sensorials derivades de la cresta neural que formen part dels ganglis simpàtics i espinals (Greene, 1977; Chun i Patterson, 1977; Johnson i Gorin, 1980; Otten *et al.*, 1980; Oppenheim *et al.*, 1982) i algunes poblacions de neurones colinèrgiques i no colinèrgiques del sistema nerviós central que inclouen principalment neurones dels nuclis de la base i del septe (Holtzman *et al.*, 1995). També es creu que pot regular la supervivència de neurones adrenèrgiques del locus ceruli (Menesini-Chen *et al.*, 1978).

Una de les característiques principals que fan de l'NGF un prototip de factor neurotròfic és essencialment que és un factor derivat de diana que actua sobre les neurones que innerven aquesta diana. Així, per exemple, s'ha demostrat la presència de l'NGF-proteïna i l'mRNA que el codifica en els territoris d'innervació de les neurones que hi responen tròficament (Korsching i Thoenen, 1983; Heumann *et al.*, 1984; Shelton i Reichardt, 1984; Heumann, 1987). A la vegada s'ha demostrat que els nivells de NGF a territoris d'innervació de les neurones simpàtiques són d'aproximadament 1 ng/g de teixit, la qual cosa comporta que aquest sigui un element que limita el nombre de neurones innervants que pot suportar. A més, els terminals axonals de les neurones contenen receptors d'alta afinitat que són capaços de captar l'NGF, endocitar-lo i transportar-lo retrògradament fins al soma neuronal, on es creu que desencadena els mecanismes adients que permetran la supervivència neuronal (Hendry *et al.*, 1974; Brunso-Bechtold i Hamburger, 1979). Altres evidències a favor de la regulació de la supervivència neuronal per part d'aquest factor inclouen que l'administració exògena de NGF redueix significativament el nombre de les

neurons que hi responen i que moren durant el període de mort neuronal fisiològica (Levi-Montalcini i Angeletti, 1963; Oppenheim *et al.*, 1982). De forma, anàloga però en sentit contrari, l'administració d'anticossos bloquejadors funcionals de l'NGF o en animals transgènics que porten una mutació nul·la del gen de l'NGF, el fenomen de mort fisiològica en aquestes poblacions s'incrementa enormement (Hendry, 1975; Johnson, 1978; Crowley *et al.*, 1994). Aquest mateix tipus d'aproximació també s'ha extrapolat a estudis *in vitro*, en els quals es demostra que les mateixes poblacions que responen al factor *in vivo* necessiten de forma indispensable que els medis de cultiu siguin suplementats amb NGF per tal que les neurones puguin viure (Levi-Montalcini i Angeletti, 1963; Chun i Patterson, 1977; Greene, 1977).

A part del control del procés de supervivència o mort neuronal, l'NGF també ha estat implicat en la regulació de la diferenciació de les neurones que en depenen. Així, per exemple, s'ha descrit que és capaç de regular els nivells de proteïnes com la tirosina hidroxilasa, enzim implicat en la síntesi de neurotransmissor de les neurones simpàtiques (Thoenen i Barde, 1980). L'NGF regula el grau de ramificació dels axons i de l'arborització dendrítica mitjançant el creixement o la retracció de neurites en funció de les seves concentracions locals (Purves *et al.*, 1988). Això no s'ha d'entendre, però, com si l'NGF fos un factor quimiotàctic almenys durant el desenvolupament *in vivo* atès que la producció de NGF en els territoris d'innervació no s'inicia fins que els axons hi arriben (Davies *et al.*, 1987). La implicació de l'NGF en una funció quimiotàctica durant la regeneració axonal o en els processos de remodelatge sinàptic, continua sent controvertida (Snider i Johnson, 1989).

Finalment, hem de fer menció dels efectes de l'NGF sobre cèl·lules no neuronals.

Un primer efecte és la capacitat que té de transformar el fenotip de cèl·lula productora d'hormones de la cèl·lula cromafínica en un fenotip de neurona simpàtica (Aloe i Levi-Montalcini, 1979).

Aquesta descripció exhaustiva de l'estructura i les funcions de l'NGF s'ha fet perquè es consideri el prototip de factor tròfic. A continuació, es donarà una visió resumida de les característiques dels altres membres de la família i de factors neurotròfics no emparentats amb les neurotrofines.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)
o factor neurotròfic derivat de cervell

Tal com indica el seu nom, el BDNF va ser inicialment aïllat a partir de cervells de porc (Barde *et al.*, 1982). Posteriorment es va clonar i seqüenciar el gen que el codifica i es va establir la seqüència primària (Leibrock *et al.*, 1989; Hofer *et al.*, 1990; Rosenthal *et al.*, 1991). Té una homologia i una identitat del 55 % i del 51 %, respectivament, amb l'NGF (Leibrock *et al.*, 1989). A més els aminoàcids idèntics estan concentrats en dominis conservats que inclouen sis residus cisteïna que fan ponts disulfur i que són importants en l'estructura tridimensional i la funcionalitat de la molècula (Barde, 1989; Leibrock *et al.*, 1989). Són precisament aquestes zones amb una alta homologia estructural les que han permès l'aïllament d'altres membres de la família, i són les que defineixen les neurotrofines.

Essencialment les neurones que responen funcionalment (amb supervivència o diferenciació) al BDNF estan localitzades al sistema nerviós central, o hi envien projeccions. En aquesta zona es troben els nivells de màxima expressió d'aquesta molècula. Les neurones que responen al BDNF inclouen les neurones mesencefàliques de la substància negra (Hyman *et al.*, 1991;

Knüsel *et al.*, 1991), les neurones corticals (Ghosh *et al.*, 1994), les cèl·lules ganglionars de la retina (Rodríguez-Tebar *et al.*, 1989), les neurones GABAèrgiques de l'estriat (Ventimiglia *et al.*, 1995), les neurones granuloses del cerebel (Kubo *et al.*, 1995), les neurones colinèrgiques del septo (Anderson *et al.*, 1990; Knüsel *et al.*, 1991) i les motoneurons espinals i cranials (Oppenheim *et al.*, 1992; Sendtner *et al.*, 1992; Yan *et al.*, 1992, 1993, 1994; Henderson *et al.*, 1993; Hughes *et al.*, 1993; Koliatsos *et al.*, 1993; Li *et al.*, 1994; Mitsumoto *et al.*, 1994; Friedman *et al.*, 1995; Becker *et al.*, 1996). Al sistema nerviós perifèric, el BDNF promou la supervivència o la diferenciació de neurones del gangli nodós (Barde *et al.*, 1982; Lindsay *et al.*, 1985), de neurones dels ganglis espinals (Lindsay *et al.*, 1985) i de neurones sensorials derivades del placode neural (Davies *et al.*, 1986).

Neurotrophin-3 (NT3) o neurotrofina-3

El fet de conèixer l'estructura primària del BDNF i de comprovar que aquesta presentava un alt grau d'homologia amb l'NGF, va fer que pocs mesos després d'haver estat clonat el BDNF cinc laboratoris aïllessin de forma independent un nou membre d'aquesta família, que es va anomenar NT3 (Ernfors *et al.*, 1990; Hohn *et al.*, 1990; Jones i Reichardt, 1990; Maisonpierre *et al.*, 1990; Rosenthal *et al.*, 1990). La novetat del procés va consistir en el fet que l'aïllament es va fer per diferents tècniques de biologia molecular i no va requerir l'aïllament previ de la proteïna nadiua.

L'estructura de l'NT3 és similar a la de l'NGF i el BDNF, el grau d'homologia amb elles és del 50-60% i el d'identitat, del 40-50% (Thoenen, 1991). En aquesta homologia es continuen conservant les sis cisteïnes implicades en la formació dels ponts disulfur i en l'estructura tridimensional de la proteïna.

L'especificitat neurotròfica de la NT3 està determinada pels lloc on s'expressa i, a diferència del BDNF, les zones de màxima expressió es troben situades fora del sistema nerviós central, i inclouen el múscul esquelètic, el fetge, la melsa, el miocardi i l'intestí, entre d'altres (Thoenen *et al.*, 1991). Les neurones que presenten resposta neurotròfica enfront de NT3 són algunes neurones sensorials dels ganglis espinals (Ernfors *et al.*, 1990; Hohn *et al.*, 1990; Maisonpierre *et al.*, 1990; Gaese *et al.*, 1994), neurones del gangli nodós i dels ganglis simpàtics (Hohn *et al.*, 1990; Maisonpierre *et al.*, 1990; Rosenthal *et al.*, 1990), cèl·lules ganglionars de la retina (de la Rosa *et al.*, 1994), neurones de l'estriat (Ventimiglia *et al.*, 1995), neurones dels ganglis de la base (Friedman *et al.*, 1993), neurones noradrenèrgiques del locus ceruli i neurones glutamatèrgiques de l'hipocamp (Collazo *et al.*, 1992; Friedman *et al.*, 1993; Arenas i Persson, 1994) i, finalment, moto-neurones espinals (Henderson *et al.*, 1993; Hughes *et al.*, 1993; Yan *et al.*, 1993; Averbuch-Heller *et al.*, 1994; Li *et al.*, 1994; Becker *et al.*, 1996).

Neurotrophin 4/5 (NT4/5) o neurotrofina 4/5

Amb estratègies similars utilitzades per aïllar NT3, dos laboratoris independents van aïllar poc temps després un nou membre de la família. L'un la va aïllar en *Xenopus* i la va anomenar NT4 (Hallböök *et al.*, 1991) i l'altre va aïllar l'homòleg en mamífers, que va anomenar NT5 (Berkermeier *et al.*, 1991). Actualment es coneix amb el nom de NT4/5, fet que reflexa l'origen d'espècie diferent, tot i ser la mateixa molècula. Presenta un 50-60% d'identitat d'aminoàcids amb les tres anteriors, que es concentra en els sis residus cisteïna implicats en la formació dels ponts disulfur. L'activitat biològica de NT4/5 recombinant és idèntica a la de BDNF, la qual cosa és deguda al fet que ambdues neuro-

trofines estimulen el mateix tipus de receptor (vegeu més endavant).

Neurotrophin 6 (NT6) o neurotrofina 6

L'any 1994, Gotz *et al.* varen descriure un nou membre de la família anomenat NT6, a partir d'un peix teleosti. L'espectre d'acció de NT6 coincideix en bona part amb el de l'NGF, encara que és menys potent que aquest. S'expressa fonamentalment en el cerebel durant el desenvolupament embrionari del peix i la seva expressió persisteix en alguns teixits adults.

Altres factors neurotròfics

Els darrers anys s'han identificat tot un seguit de proteïnes que presenten accions tròfiques a nivell de determinades poblacions neuronals, tot i que no presenten analogies estructurals amb les neurotrofines. Moltes d'elles són alliberades en territoris d'innervació i les neurones que hi projecten presenten resposta tròfica enfront d'elles en forma de supervivència o diferenciació.

Ciliary neurotrophic factor (CNTF) o factor neurotròfic ciliar

El CNTF va ser identificat, purificat i clonat a partir d'extractes oculars de pollastre (Adler *et al.*, 1979; Barbin *et al.*, 1984) i posteriorment a partir de nervi ciàtic de rata adulta (Manthorpe *et al.*, 1986; Lin *et al.*, 1989). És una molècula àcida de 20 kD que no presenta homologies estructurals amb la família de les neurotrofines. Recentment se n'ha pogut aïllar i caracteritzar el receptor (Davis *et al.*, 1991; Ip i Yancopoulos, 1992; Stahl i Yancopoulos, 1993; Stahl *et al.*, 1994) i s'ha vist que aquest pertany a la família dels receptors de les citocines, fet que suggereix, per tant, que CNTF podria també ser un membre de la família de les citocines.

Les propietats neurotròfiques del CNTF inclouen la supervivència de neurones parasimpàtiques del gangli ciliar (Adler *et al.*, 1979; Barbin *et al.*, 1984; Lin *et al.*, 1989; Stöckli *et al.*, 1989), neurones sensorials (Skaper i Varon, 1986), motoneurones (Arakawa *et al.*, 1990; Sendtner *et al.*, 1990; Oppenheim *et al.*, 1991; Hughes *et al.*, 1993; Li *et al.*, 1994; Mitsumoto *et al.*, 1994), neurones preganglionars de la medulla espinal (Blottner *et al.*, 1989) i neurones de l'hipocamp (Ip *et al.*, 1991). Altres efectes descrits del CNTF són que potencia la diferenciació colinèrgica dels precursors neuronals dels ganglis simpàtics (Ernsberger *et al.*, 1989), indueix la diferenciació colinèrgica de les neurones simpàtiques adultes (Saadat *et al.*, 1989), indueix la diferenciació astrocítica de cèl·lules glials progenitores (Lillien *et al.*, 1988) i induir el creixement axonal reactiu en els terminals motors (Gurney *et al.*, 1992).

No obstant això, tots aquests efectes s'han d'interpretar amb cura perquè el CNTF és una proteïna citosòlica que no té seqüències que en permetin la secreció (Lin *et al.*, 1989; Stöckli *et al.*, 1989), i, per tant, suposem que en circumstàncies normals no hi ha CNTF en el medi extracel·lular i, si n'hi ha, es fa per mecanismes de secreció diferents al tradicionals. Si afegim que els nivells de CNTF en els territoris d'innervació no es correlacionen amb la densitat d'innervació i que el lloc de producció i la seva aparició durant el desenvolupament no es correlacionen amb les àrees d'innervació de les neurones que hi responen (Barbin *et al.*, 1984; Manthorpe *et al.*, 1986; Arakawa *et al.*, 1990) es fa difícil pensar que aquest sigui un factor neurotròfic en el sentit clàssic del terme. Més aviat es creu que el CNTF pugui ser un «factor de lesió» en l'animal adult, és a dir, que el CNTF seria capaç de promoure la supervivència neuronal quan les cèl·lules que el sintetitzen són lesionades permetent-li la seva sortida a l'espai extracel·lular i la capta-

ció per part de les neurones. Aquest sembla ser el cas, almenys, del sistema nerviós motor perifèric (Sendtner *et al.*, 1994).

Leukemia inhibitory factor (LIF) o *factor inhibidor de la leucèmia*

El LIF és una citocina que ha estat implicada tradicionalment en la regulació de la maduració de les cèl·lules hematopoètiques i en el metabolisme ossi. No obstant això, es va veure que un factor anomenat «factor de diferenciació colinèrgica» (CDF o *colinergic differentiation factor*), que va ser caracteritzat per la seva capacitat d'induir un fenotip colinèrgic en determinades poblacions neuronals (Patterson i Chun, 1977; Fukada, 1985; Martinou *et al.*, 1992), era la mateixa molècula que el LIF. El LIF estimula la supervivència i la diferenciació de neurones motores (Sendtner *et al.*, 1990; Martinou *et al.*, 1992; Oppenheim *et al.*, 1993; Cheema *et al.*, 1994), de neurones simpàtiques (Kotzbauer *et al.*, 1994) i de neurones sensorials (Murphy *et al.*, 1991, 1993; Hendry *et al.*, 1992; Thaler *et al.*, 1994). El receptor del LIF és molt similar al del CNTF (Bazan, 1991; Rose i Bruce, 1991).

Glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF) o *factor neurotròfic derivat de línia cel·lular glial*

El GDNF és una molècula que es va aïllar, com indica el seu nom, a partir d'una línia cel·lular glial (Engele *et al.*, 1991; Lin *et al.*, 1993). Té similituds remotes amb els membres de la família del factor de creixement transformant β (TGF- β) i presenta activitat neurotròfica sobre les neurones dopaminèrgiques de la substància negra (Engele *et al.*, 1991; Lin *et al.*, 1993; Stromberg *et al.*, 1993; Arenas *et al.*, 1995; Beck *et al.*, 1995), sobre una subpoblació de neurones del gangli nodós (Henderson *et al.*, 1994) i sobre motoneurones

espinals (Henderson *et al.*, 1994; Oppenheim *et al.*, 1995; Yan *et al.*, 1995).

Receptors per als factors tròfics. L'exemple dels receptors de les neurotrofines o Trks

La primera descripció de receptors per a les neurotrofines i més concretament per a l'NGF va posar de manifest dos tipus d'unió específica a la membrana de les cèl·lules que hi responien. Un dels llocs era de baixa afinitat ($k_d=10^{-9}M$) i l'altre, d'alta afinitat ($k_d=10^{-11}M$) (Sutter *et al.*, 1979; Meakin i Shooter, 1992). L'activitat d'alta afinitat és la considerada indispensable per explicar la major part dels efectes biològics de les neurotrofines (Greene, 1977; Sonnenfeld i Ishii, 1985; Green *et al.*, 1986).

El primer dels receptors identificats va ser una glicoproteïna transmembranosa de 75 kD molt rica en residus cisteïna (Johnson *et al.*, 1986; Redeke *et al.*, 1987). Aquest receptor uneix totes les neurotrofines (Ernfors *et al.*, 1990) i s'ha caracteritzat com el receptor que dona la unió de baixa afinitat (Johnson *et al.*, 1986; Redeke *et al.*, 1987). Es coneix com a receptor de baixa afinitat per l'NGF, $p^{75LNGFR}$ o, simplement, $p75$.

Posteriorment, es va identificar la proteïna que conferia la unió d'alta afinitat i que per contra era específica per a cadascuna de les neurotrofines. Al conjunt de receptors capaços d'unir les neurotrofines amb alta afinitat es va anomenar família gènica de receptors *trk* (Lindsay *et al.*, 1994), (*trk* respon a les inicials angleses de *tropomyosin receptor kinase*). Els membres d'aquesta família gènica presenten activitat fosforilativa en cinases quan són activats.

La família està constituïda per tres membres que s'anomenen *trkA* (Hempstead *et al.*, 1991; Kaplan *et al.*, 1991a; 1991b; Klein *et al.*, 1991a), *trkB* (Klein *et al.*, 1989; 1990a; Mid-dlemas *et al.*, 1991) i *trkC* (Lamballe *et al.*, 1991).

El primer receptor, *trkA*, va ser aïllat com una proteïna oncògena formada per la fusió de tropomiosina no muscular amb el domini tirosina cinasa propi de *trk* protooncògen (Martín-Zanca *et al.*, 1986, 1989). Pertany a una superfamília de receptors transmembranosos amb activitat tirosina cinasa, a la qual pertanyen més de 50 membres. Estructuralment es caracteritzen perquè tenien un pes molecular de 140-150 kD aproximadament i al voltant de 800 aminoàcids (Barbacid, 1995). Presenten dos dominis IgG-C2 i dos dominis amb agregats de cisteïnes, a més d'una regió rica en leucines a la part extracel·lular i a la part intracel·lular una cua carboxil terminal amb activitat tirosina cinasa (Barbacid, 1994, 1995). La unió a la neurotrofina corresponent desencadena una resposta d'autofosforilació en aminoàcid tirosina que a la vegada inicia un seguit d'esdeveniments caracteritzats fonamentalment per fosforilació que són els que tradueixen el senyal tròfic (vegeu més endavant) (Maher, 1988; Kaplan *et al.*, 1991a, 1991b; Klein *et al.*, 1991a; Meakin i Shooter, 1991; Nebreda *et al.*, 1991).

Com s'ha dit, cadascun dels subtipus interacciona amb una neurotrofina diferent i així, *trkA* és el receptor d'alta afinitat per NGF (Kaplan *et al.*, 1991a; Klein *et al.*, 1991a), *trkB* uneix BDNF i NT4/4v (Glass *et al.*, 1991; Klein *et al.*, 1991b; Soppet *et al.*, 1991; Squinto *et al.*, 1991), i *trkC* fa el mateix amb NT3. NT3, a la vegada és capaç d'unir-se amb més baixa afinitat a *trkA* i *trkB*. Així mateix, *trkA* és capaç d'unir-se també a NT4/5, encara que amb més baixa afinitat.

El gen que codifica per *trkB* produeix un segon missatge, al qual manca el domini intracel·lular catalític (Klein *et al.*, 1990b; Vinh *et al.*, 1994) i que s'anomena *gp95^{trkB}*. No se'n coneix la seva funció precisa (Barbacid, 1994). *trkC* també presenta isoformes, que poden ser de dos tipus: unes similars a la isoforma descrita de *trkB*, és a dir, recep-

tors als quals manca la part tirosina cinasa intracitoplasmàtica i de les quals s'ha identificat quatre formes fins ara (*trkC^{TK}-108*, *trkC^{TK}-113*, *trkC^{TK}-143*, *trkC^{TK}-158*) (Tsoulfas *et al.*, 1993; Valenzuela *et al.*, 1993), o isoformes amb activitat tirosina cinasa, que presenten insercions d'aminoàcids de longitud variable en el domini tirosina cinasa de la regió intracitoplasmàtica del receptor, de les quals es coneix tres subtipus anomenats, segons el nombre d'aminoàcid inserits *trkC K14* (14 aminoàcids), *trkC K25* (25 aminoàcids) i *trkC K39* que conté les insercions K14 i K25 a la vegada (Lamballe *et al.*, 1993; Tsoulfas *et al.*, 1993; Valenzuela *et al.*, 1993). Tampoc no es coneix la funcionalitat de les diferents isoformes de *trkC*, encara que s'ha suggerit que la presència d'insercions podria estar implicada en la traducció de respostes biològiques de diferenciació o supervivència neuronal (Garner i Large, 1994).

La funció concreta del receptor de baixa afinitat *p75* no ha estat establerta (Meakin i Shooter, 1992; Barbacid, 1993; Chao, 1994). A diferència de *trk*, *p75* no presenta activitat tirosina cinasa i la interacció de les neurotrofines amb *p75* no és necessària per desencadenar la major part de les accions biològiques de les neurotrofines (Hempstead *et al.*, 1989; Rodriguez-Tébar *et al.*, 1992; Hartman *et al.*, 1994; Verdi *et al.*, 1994a; Zhou *et al.*, 1994). Hi ha evidències que impliquen *p75* en el desenvolupament neuronal (Wright *et al.*, 1992; Lee *et al.*, 1992; Ryden *et al.*, 1995) però la forma exacta de fer-ho es desconeix. Hi ha diferents hipòtesis per explicar la funció de *p75*. Alguns autors pensen que podria ser un captador-presentador de les neurotrofines per als receptors de tipus *trk* (Seilheimer i Schachner, 1987; Taniuchi *et al.*, 1988). Altres creuen que podria modular l'activitat de *trk* (Kahle *et al.*, 1994; Verdi *et al.*, 1994b). Altres pensen que podria estar implicat en el transport retrògrad de les neurotrofines des dels terminals axònics fins

al soma cel·lular (Johnson *et al.*, 1987; DiStefano *et al.*, 1992) o en la discriminació del transport dels diferents factors tròfics (Rodríguez-Tébar *et al.*, 1990, 1992). Encara un altres han suggerit que el domini intracel·lular de p75 podria assenyalar (Hempstead *et al.*, 1990; Represa *et al.*, 1991; Yan *et al.*, 1991; Barker *et al.*, 1994), en especial mitjançant el cycle de l'esfingomielina (Dobrowsky *et al.*, 1994) i de la via del glicosil-fosfatidilinositol/inositol proteoglicà (Represa *et al.*, 1991). Finalment s'ha suggerit que p75, en absència de lligand, podria assenyalar apoptosi (Rabizadeh *et al.*, 1993; Barrett i Bartlett, 1994). En aquest sentit s'ha descrit que el domini intracel·lular de p75 conté seqüències similars a la caixa peptídica anomenada *death-domain* específica del receptor Fas i del receptor de tipus 1 pel factor de necrosi tumoral. Aquest domini és imprescindible perquè aquests receptors transmetin el senyal de mort quan són activats pel seu lligand específic.

Funcions de les neurotrofines i els seus receptors in vivo

L'obtenció de ratolins que porten mutacions nul·les en els gens que codifiquen l'NGF (Crowley *et al.*, 1994), el BDNF (Jones *et al.*, 1994; Ernsfors *et al.*, 1994a) i l'NT3 (Fariñas *et al.*, 1994; Ernsfors *et al.*, 1994b) ha permès estudiar la funcionalitat d'aquests factors neurotròfics durant el desenvolupament i manteniment del sistema nerviós. Hi ha, a més, animals que porten mutacions nul·les a les parts que codifiquen els dominis tirosina cinasa específics dels gens dels diferents receptors Trk (Klein *et al.*, 1993; Smeyne *et al.*, 1994; Klein *et al.*, 1994). Hi ha moltes similituds entre els fenotips produïts per les mutacions en un determinat receptor Trk i en la seva neurotrofina. Això indica que els receptors Trk són els mitjancers de la major part, probablement totes,

de les activitats biològiques de les neurotrofines.

Els ratolins defectius en NGF (Crowley *et al.*, 1994) o *trkA* (Klein *et al.*, 1993) presenten alteracions greus de les vies sensorials que es caracteritzen fonamentalment per la pèrdua completa de la nociceptivitat i per l'alteració de la percepció de la temperatura. L'anàlisi morfològica revela que hi ha pèrdues massives de neurones als ganglis trigeminals, als ganglis espinals i als simpàtics. Als ganglis espinals es perden específicament les neurones de dimensió petita que són precisament les que responen a NGF.

Aquestes mateixes correlacions també es poden establir en els animals que presenten mutacions nul·les per NT3 (Fariñas *et al.*, 1994; Ernsfors *et al.*, 1994b) o *trkC* (Klein *et al.*, 1994). Aquests animals també presenten alteracions de la sensibilitat. No obstant això, no tenen afectada la nocicepció i sí que tenen, en canvi, alterada la propiocepció com a conseqüència d'una manca completa d'afereents de tipus Ia. La conseqüència funcional d'aquesta pèrdua és que presenten alteracions del moviment i posicions anormals de les extremitats.

Finalment els mutants nuls per BDNF (Jones *et al.*, 1994; Ernsfors *et al.*, 1994a) no són comparables als mutants de *trkB* (Smeyne *et al.*, 1994). Les mutacions de *trkB* són molt més agressives que les que afecten el BDNF. Els mutants de *trkB* solen morir just en nèixer per la seva incapacitat per succionar llet de la mare. Els mutants de BDNF tenen períodes de vida més llargs que arriben sovint més enllà de les dues setmanes. Aquests animals tenen defectes en la coordinació dels moviments i llargs períodes d'inactivitat. Això és degut probablement a una atròfia i pèrdua de neurones del gangli vestibular que provoquen defectes en la innervació de l'oïda interna. Els mutants nuls de *trkB* mostren pèrdues neuronals massives en el nucli motor facial i en els

nuclis petròs i nodòs. Aquests nuclis controlen funcions essencials dels sistemes cardiovascular, respiratori i gastrointestinal, i podrien explicar la mort prematura dels animals. Cal recordar que TrkB, és també receptor de NT4/5 i això podria explicar per què el fenotip dels mutants BDNF és menys lesiu que la mutació de *trkB*.

Traducció de senyal pels receptors tirosina cinasa tipus trk

Com s'ha dit, la unió de la neurotrofina al receptor tipus Trk corresponent desencadena l'autofosforilació de residus tirosina del domini intracitoplasmàtic (Kaplan *et al.*, 1991a, 1991b; Klein *et al.*, 1991a; Saltiel i Decker, 1994). Aquest fenomen es produeix perquè hi ha una dimerització de receptors produïda en existir de forma natural homodímers de neurotrofina. L'homodimerització del receptor desencadena la transfosforilació d'una de les molècules sobre l'altra (Jing *et al.*, 1992). Diferents estudis han demostrat que la fosforilació és indispensable per a la funció biològica de les neurotrofines (Mitra, 1991; Berg *et al.*, 1992; Muroya *et al.*, 1992; Nye *et al.*, 1992; Tapley *et al.*, 1992; Ohmichi *et al.*, 1992a; 1993; Middlemas *et al.*, 1994). La presència de residus tirosina fosforilat a partir de fosfat gamma de l'ATP crea canvis en la conformació de la molècula que modulen la seva activitat (Keating *et al.*, 1988) i proporcionen lloc d'unió a proteïnes diana específiques que presenten dominis SH2 (*src-homology domains type 2*) (Margolis, 1992).

Hi ha diferents enzims que s'uneixen a residus tirosina de Trk i que a la vegada són substractes de fosforilació dels receptors activats. Entre ells destaquen la fosfolipasa C-g1 (Ohmichi *et al.*, 1993; Vetter *et al.*, 1991; Widmer *et al.*, 1993; Middlemas *et al.*, 1994), la subunitat reguladora de 85 kD (p85) de la fosfatidilinositol-3-cinasa (Soltoff *et al.*, 1992;

Ohmichi *et al.*, 1992b; Obermeier *et al.*, 1993), la GAP (*Ras GTPase activating protein*) (Obermeier *et al.*, 1993) o la proteïna cinasa activada per mitogen (*mitogen-activated protein kinase* o MAPK), que també es coneix amb el nom de quinasa regulada extracel·lularment (*extracellular regulated kinase* o ERK) (Gotoh *et al.*, 1990; Tsao *et al.*, 1990; Boulton *et al.*, 1991; Schanen-King *et al.*, 1991; Loeb *et al.*, 1992). També s'han identificat proteïnes fosforilables per Trk sense activitat enzimàtica com Shc (Pelicci *et al.*, 1992; Obermeier *et al.*, 1993; Suen *et al.*, 1993; Stephens *et al.*, 1994) o altres que són capaces d'unir-se als residus tirosina fosforilats de Trk i els que no són fosforilats, com Grb2, però que actuen d'adaptadors unint-se a la vegada a altres proteïnes (Clark *et al.*, 1992; Lowenstein *et al.*, 1992). La senyalització de Trk requereix que s'activi a la vegada més d'una de les vies que inicien aquests enzims o adaptadors (Barbacid, 1995)

Una altra de les vies activades per Trk fosforilat és la via de Ras/Raf/MAPK (Egan i Weinberg, 1993), encara que aquesta és una via molt comuna de la senyalització per receptors amb activitat tirosina cinasa i, en qualsevol cas, no és una via específica de la senyalització de Trk. Recentment s'ha descrit una proteïna de 90 kD anomenada SNT que es fosforila específicament en residus tirosina per Trk activat i que és pròpia de les cèl·lules nervioses. Una vegada activada és capaç d'unir-se a p13, una proteïna reguladora del cicle cel·lular que s'uneix a la vegada a *cdc2* i a ciclina (Rabin *et al.*, 1993). La importància funcional de SNT és desconeguda fins ara.

La interacció de les neurotrofines amb el seu receptor comporta, com a resposta final, la transcripció de gens de resposta precoç com *c-fos* (Greenberg *et al.*, 1985; Milbrandt, 1986; Cordon-Cardo *et al.*, 1991; Klein *et al.*, 1991b), *c-jun* (Wu *et al.*, 1989), NGF-IA i NGF-IB (Kujubu *et al.*, 1987; Milbrandt, 1987;

Kendall *et al.*, 1994). També s'indueix de forma més tardana l'expressió d'altres gens com la proteasa transina (Machida *et al.*, 1989), la proteïna integrant del filaments intermediaris perifèrica (Leonard *et al.*, 1988; Thompson i Ziff, 1989), la proteïna associada a microtúbuls MAP1.2/1b/5 (Lewis *et al.*, 1986), la glicoproteïna de la superfície cel·lular NILE/L1 (Salton *et al.*, 1983; Sajovic *et al.*, 1986), la proteïna dels grànuls secretors VGF (Possena *et al.*, 1989; Salton *et al.*, 1991), la timosina β 4 (Leonard *et al.*, 1987) i el receptor p75 (Miller *et al.*, 1991).

PERSPECTIVES EN LA FARMACOLOGIA DE LA NEUROPROTECCIÓ

El fenomen de la mort cel·lular s'observa en poblacions neuronals com a conseqüència de lesions i de malalties neurodegeneratives. El millor coneixement dels mecanismes cel·lulars i moleculars implicats en la mort neuronal, ha permès el disseny de fàrmacs i estratègies terapèutiques dirigides a evitar o retardar els fenòmens que condueixen a la mort neuronal. La major part de les estratègies estan orientades a: 1) aplicar factors tròfics, 2) evitar l'efecte dels aminoàcids excitadors, i 3) evitar o amortir els processos d'estrès oxidatiu.

1) *Aplicar factors tròfics.* Diversos estudis *in vivo* i *in vitro* posen de manifest que els factors neurotròfics tenen un efecte neuroprotector, que és especialment efectiu sobre neurones que no reben el suport tròfic adequat. La utilització de tractaments amb factors neurotròfics ha estat especialment estudiat en el sistema nerviós perifèric, on diferents estudis posen de manifest que el BDNF, el CNTF o el GDNF *in vivo* eviten la mort de motoneurons després d'una lesió o durant el desenvolupament normal (Houenou *et al.*, 1994). En canvi, l'NGF fa un efecte simi-

lar sobre les neurones del gangli dorsal. En aquest sentit, cal tenir en compte que cada tipus de neurona té una dependència tròfica pròpia. D'altra banda, les tècniques de biologia molecular han permès aïllar i clonar alguns dels gens que codifiquen factors neurotròfics. Això permet la producció i manufacturació de factors neurotròfics recombinats en quantitat suficient per ser aplicats terapèuticament.

Un dels problemes que planteja la seva utilització és que no travessen fàcilment la barrera hematoencefàlica. És per això que terapèuticament s'han d'administrar localment o als extrems dels axons, des d'on són transportats retrògradament, mitjançant el transport axonal, fins al soma de la neurona. La possibilitat d'utilitzar cèl·lules transfectades productores i alliberadores d'aquests factors i encapsulades adequadament per ser implantades correctament s'està investigant amb molt d'interès.

2) *Evitar l'efecte dels aminoàcids excitadors.* Un dels aspectes més estudiats del fenomen de mort neuronal han estat la participació dels aminoàcids excitadors. Hi ha un gran nombre de treballs que posen de manifest que la hiperactivació dels receptors de glutamat podrien estar implicats en la patogènesi de moltes de malalties neuronals com l'esclerosi lateral amiotròfica, la malaltia d'Huntington i l'Alzheimer, entre d'altres. Els receptors de glutamat també han estat involucrats en els processos de mort neuronal deguts a isquèmia, hipoglicèmia o a traumatismes cranials (Lipton i Rosenberg, 1994). Fonamentalment, l'activació dels receptors de glutamat pot ser deguda a un alliberament en grans quantitats d'aminoàcids excitadors o a l'acció de substàncies exògenes citotòxiques com el BOAA (β -N-oxilamino-L-alanina), potent neurotoxina procedent de les llavors de la planta *Lathyrus sativus*. Farmacològicament aquest problema es pot abordar mitjançant dues estratègies: una

consisteix a aplicar fàrmacs que eviten l'alliberament d'aminoàcids excitadors, mentre que l'altra té per objectiu la utilització d'antagonistes dels receptors de glutamat. En models experimentals d'esclerosi lateral amiotròfica, Rothstein i Kuncl (1995) han posat de manifest que els fàrmacs neuroprotectors més potents són el antagonistes de receptors NMDA o els agents que bloquegen l'alliberament de glutamat.

3) *Evitar o amortir els fenòmens d'estrès oxidatiu.* L'increment de radicals lliures i/o l'alteració dels mecanismes de protecció contra agents antioxidants condueixen a un estrès oxidatiu. Aquesta situació oxidant té efectes citotòxics sobre les neurones i és un dels factors implicats en les malalties neurodegeneratives, com, per exemple, el Parkinson. En aquesta malaltia, els radicals lliures participen en la mort de les cèl·lules de la substància negra.

Els radicals lliures amb efectes més devastadors són superòxids (O_2^-), hidroxils (OH^-) i els peroxinitrits ($ONOO^-$). En general, aquests radicals lliures són generats, directament o indirectament, per enzims oxidatius (Lipton *et al.*, 1993). Un d'aquests enzims és la sintetasa de l'òxid nítric (NOS), que produeix òxid nítric (NO), el qual es pot transformar en peroxinitrit ($ONOO^-$). Les estratègies neuroprotectores dirigides a minvar l'efecte dels radicals lliures es fonamenten en la utilització de molècules que capten radicals lliures (quelants), com la vitamina E, o inhibidors específics dels enzims implicats en la seva producció, com el metil èster de la L-nitroarginina (L-NAME), que impedeix la producció de NO (Brosnan *et al.*, 1994).

A causa de la complexitat dels processos que tenen lloc en la mort neuronal i en les malalties neurodegeneratives, les diferents estratègies neuroprotectores no han donat encara una resposta eficient i definitiva per al tractament de les malalties neurològiques

amb pèrdua neuronal, per la qual cosa cal aprofundir en l'estudi i buscar nous agents i estratègies que permetin mitigar els efectes devastadors de les malalties neurodegeneratives.

BIBLIOGRAFIA

- ALDERSON, R. F.; A. L. ALTERMAN; Y. A. BARDE; R. M. LINDSAY (1990). «Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture». *Neuron*, núm. 5, pàg. 297-306.
- ALLSOP, T. E.; S. WYATT; H. F. PATERSON; A. M. DAVIES (1993). «The proto-oncogene bcl-2 can selectively rescue neurotrophic factor-dependent neurons from apoptosis». *Cell*, núm. 73, pàg. 295-307.
- ALNEMRI, E. S.; T. FERNANDES-ALNEMRI; G. LITWACK (1995). «Cloning and expression of four novel isoforms of human interleukin-1b-converting enzyme with different apoptotic activities». *J. Biol. Chem.*, núm. 270, pàg. 4312-4317.
- ALOE, L.; R. LEVI-MONTALCINI (1979). «Nerve growth factor induced transformation of immature chromaffin cell *in vivo* into sympathetic neurons». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 76, pàg. 1246-1250.
- ARAKAWA, Y.; M. SENDTNER; H. THOENEN (1990). «Survival effect of ciliary neurotrophic factor (CNTF) on chick embryonic motoneurons in culture, pàg. comparison with other neurotrophic factors and cytokines». *J. Neurosci.*, núm. 10, pàg. 3507-3515.
- ARENAS, E.; H. PERSSON (1994). «Neurotrophin-3 prevents the death of adult central noradrenergic neurons *in vivo*». *Nature*, núm. 367, pàg. 368-371.
- ARENAS, E.; M. TRUPP; P. AKERUD; C. F. IBÁÑEZ (1995). «GDNF prevents degeneration and promotes the phenotype of brain noradrenergic neurons *in vivo*». *Neuron*, núm. 15, pàg. 1465-1473.
- AVERBUCH-HELLER, L.; M. PRUGININ; N. KAHANE; P. TSOUFAS; L. F. PARADA; A. ROSENTHAL; C. KALCHEIM (1994). «Neurotrophin-3 stimulates the differentiation of motoneurons from avian neural tube progenitor cells». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 91, pàg. 3247-3251.
- BARBACID, M. (1993). «Nerve growth factor: a tale of two receptors». *Oncogene*, núm. 8, pàg. 2033-2042.
- (1994). «The Trk family of neurotrophin receptors». *J. Neurobiol.*, núm. 25, pàg. 1386-1403.
- (1995). «Neurotrophic factors and their receptors». *Curr. Op. Cell Biol.* núm 7, pàg. 148-155.
- BARBIN, G.; M. MANTHORPE; S. VARON (1984). «Purification of the chick eye ciliary neuronotrophic factor». *J. Neurochem.*, núm. 43, pàg. 1468-1478.

- BARDE, Y. A. (1989). «Trophic factors and neuronal survival». *Neuron*, núm. 2, pàg. 1525-1534.
- BARDE, Y. A.; D. EDGAR; H. THOENEN (1982). «Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain». *EMBO J.*, núm. 1, pàg. 549-553.
- BARKER, P. A.; G. BARBEE; T. P. MISKO; E. M. SHOOTER (1994). «The low affinity neurotrophin receptor; p75^{LNTR}; is palmitoylated by thioester formation through cysteine 279». *J. Biol. Chem.*, núm. 269, pàg. 30645-30650.
- BARRETT, G. L.; P. F. BARTLETT (1994). «The p75 nerve growth factor receptor mediates survival or death depending on the stage of sensory neuron development». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 91, pàg. 6501-6505.
- BAZAN, J. F. (1991). «Neurotrophic cytokines in the hematopoietic fold». *Neuron*, núm. 7, pàg. 197-208.
- BECK, K. D.; J. VALVERDE; T. ALEXI; K. POULSEN; B. MOFFAT; R. A. VANDLEN; A. ROSENTHAL; F. HEFTI (1995). «Mesencephalic dopaminergic neurons protected by GDNF from axotomy-induced degeneration in the adult brain». *Nature*, núm. 373, pàg. 339-341.
- BECKER, E.; R. M. SOLER; E. GINÉ; V. J. YUSTE; C. SANZ-RODRIGUEZ; D. MARTÍN-ZANCA; J. X. COMELLA (1996). «Development of survival responsiveness to brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3 and neurotrophin 4/5 in cultured motoneurons from chick embryo spinal cord». *J. Neurosci.* [Sotmès]
- BERG, M.M.; D.W. STERNBERG; L.F. PARADA; M.V. CHAO (1992). «K-252a inhibits nerve growth factor-induced *trk* proto-oncogene tyrosine phosphorylation and kinase activity». *J. Biol. Chem.* núm. 267, pàg. 13-16.
- BERKEMEIER, L.R.; J.W. WINSLOW; D.R. KAPLAN; K. NIKOLICS; D. V. GOEDDEL; A. ROSENTHAL (1991). «Neurotrophin-5: a novel neurotrophic factor that activates *trk* and *trkB*». *Neuron*, núm. 7, pàg. 857-866.
- BIGGE, F.; P. A. BOXER (1994). «Neuronal death and strategies for neuroprotección». *Annu. Rep. Med. Chem.*, núm. 291, pàg. 3-22.
- BLOTTNER, D.; W. BRÜGGEMANN; K. UNSICKER (1989). «Ciliary neurotrophic factor supports target-derived preganglionic sympathetic spinal cord neurons». *Neurosci. Lett.*, núm. 105, pàg. 316-320.
- BOISE, L. H.; M. GONZÁLEZ-GARCÍA; C. E. POSTEMA; L. DING; T. LINDSTEN; L. A. TURKA; X. MAO; G. NÚÑEZ; C. THOMPSON (1993). «*bcl-x*, a *bcl-2*-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic death». *Cell*, núm. 74, pàg. 597-608.
- BOULTON, T. G.; S. H. NYE; D. J. ROBBINS; N. Y. IP; E. RADZIEJEWSKA; S. D. MORGENBESSER; R. A. DEPINHO; N. PANAYOYOTAS; M. H. COBB; G. D. YANCOPOULOS (1991). «ERKs: a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF». *Cell*, núm. 65, pàg. 663-675.
- BOYD, J. M.; S. MALSTROM; T. SUBRAMANIAN; L. K. VENKATESH; U. SCHAEFER; B. ELANGOVAN; D. SA-EIPPER; C. G. CHINNADURAI (1994). «Adenovirus E1B 19kDa and Bcl-2 proteins interact with a common set of cellular proteins». *Cell*, núm. 79, pàg. 341-351.
- BROSNAN, C. F.; L. BATTISTINI; C. S. RAINE; D. W. DICKSON; A. CASADEVALL; S. C. LEE (1994). «Reactive nitrogen intermediates in human neuropathology: An overview». *Dev. Neurosci.*, núm. 16, pàg. 152-161.
- BRUNSO-BECHTOLD, J. D.; V. HAMBURGER (1979). «Retrograde transport of nerve growth factor in chicken embryo». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 76, pàg. 1494-1501.
- CASCIOLA-ROSEN, L. A.; D. K. MILLER; G. J. ANHALT; A. ROSEN (1994). «Specific cleavage of the 70-kDa protein component of the U1 small nuclear ribonucleoprotein is a characteristic biochemical feature of apoptotic cell death». *J. Biol. Chem.*, núm. 269, pàg. 30757-30760.
- CHAO, M. V. (1994). «The p75 neurotrophin receptor». *J. Neurobiol.*, núm. 25, pàg. 1373-1385.
- CHEEMA, S. S.; L. J. RICHARDS; M. MURPHY; P. F. BARTLETT (1994). «Leukaemia inhibitory factor rescues motoneurons from axotomy-induced cell death». *NeuroReport.*, núm. 5, pàg. 989-992.
- CHITTENDEN, T.; E. A. HARRINGTON; R. O'CONNOR; C. FLEMINGTON; R. J. LUTZ; G. I. EVAN; B. C. GUILD (1995). «Induction of apoptosis by the Bcl-2 homologue Bak». *Nature*, núm. 374, pàg. 733-736.
- CHUN, L. L. Y.; P. H. PATTERSON (1977). «Role of nerve growth factor in the development of rat sympathetic neurons *in vitro*». *J. Cell. Biol.*, núm. 75, pàg. 705-711.
- CLARK, S. G.; M. J. STERN; H. R. HORVITZ (1992). «*C. elegans* cell-signaling gene *sem-5* encodes a protein with SH2 and SH3 domains». *Nature*, núm. 356, pàg. 340-344.
- COLLAZO, D.; H. TAKAHASHI; R. D. G. MCKAY (1992). «Cellular targets and trophic functions of neurotrophin-3 in the developing rat hippocampus». *Neuron*, núm. 9, pàg. 643-656.
- COMPTON, M. M. (1992). «A biological hallmark of apoptosis: internucleosomal degradation of the genome». *Cancer Metastasis Rev.*, núm. 11, pàg. 105-119.
- CORDON-CARDO, C.; P. TAPLEY; S. JING; V. NANDURI; E. O'ROURKE; F. LAMBALLE; K. KOVARY; R. KLEIN; K. R. JONES; L. F. REIGHARDT; M. BARBACID (1991). «The *trk* tyrosine protein kinase mediates the mitogenic properties of nerve growth factor and neurotrophin-3». *Cell*, núm. 66, pàg. 173-183.
- CROWLEY, C.; S. D. SPENCER; M. C. NISHIMURA; K. S. CHEN; S. PITTS-MEEKS; M. P. ARMANINI; L. H. LING; S. B. MCMAHON; D. L. SHELTON; A. D. LEVISON; H. S. PHILLIPS. (1994). «Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic

- neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons». *Cell*, núm. 76, pàg. 1001-1011.
- DAVIES, A. M.; C. BRANDLOW; R. HEUMANN; S. KORSCHING; H. ROHRER; H. THOENEN (1987). «Timing and site of nerve growth factor synthesis in developing skin in relation to innervation and expression of the receptor». *Nature*, núm. 326, pàg. 353-358.
- DAVIES, A. M.; H. THOENEN; Y. A. BARDE (1986). «The response of chick sensory neurons to brain-derived neurotrophic factor». *J. Neurosci.*, núm. 6, pàg. 1897-1904.
- DAVIS, S.; T. H. ALDRICH; D. M. VALENZUELA; V. WONG; M. E. FURTH; S. P. SQUINTO; G. D. YANCOPOULOS (1991). «The receptor for ciliary neurotrophic factor». *Science*, núm. 253, pàg. 59-63.
- DE LA ROSA, E. J.; A. ARRIBAS; J. M. FRADE; A. RODRÍGUEZ-TÉBAR (1994). «Role of neurotrophins in the control of neural development: neurotrophin-3 promotes both neuron differentiation and survival of cultured chick retinal cells». *NeuroScience*, núm. 58, pàg. 347-352.
- DI STEFANO, P. S.; B. FRIEDMAN; C. RADZIEJEWSKI; C. ALEXANDER; P. BOLAND; C. M. SCHICK; R. M. LINDSAY; S. J. WIEGAND (1992). «The neurotrophins BDNF, NT-3, and NGF display distinct patterns of retrograde axonal transport in peripheral and central neurons». *Neuron*, núm. 8, pàg. 983-993.
- DOBROWSKY, R. T.; M. H. WERNER; A. M. CASTELLINO; M. V. CHAO; Y. A. HANNUN (1994). «Activation of the sphingomyelin cycle through the low-affinity neurotrophin receptor». *Science*, núm. 265, pàg. 1596-1599.
- DONEHOWER, L. A.; M. HARVEY; B. L. SLAGLE; M. J. MCARTHUR; C. A. MONTGOMERY; J. S. BUTEL, JR.; A. BRADLEY (1992). «Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours». *Nature*, núm. 356, pàg. 215-221.
- DUBOIS-DAUPHIN, M.; H. FRANKOWSKI; Y. TSUJIMOTO; J. HUARTE; J. C. MARTINOU (1994). «Neonatal motoneurons overexpressing the bcl-2 proto-oncogene in transgenic mice are protected from axotomy-induced cell death». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 91, pàg. 3309-3313.
- EGAN, S. E.; R. A. WEINBERG (1993). «The pathway to signal achievement». *Nature*, núm. 365, pàg. 781-783.
- ELLIS, H. M.; H. R. HORVITZ (1986). «Genetic control of programmed cell death in the Nematode *C. elegans*». *Cell*, núm. 44, pàg. 817-829.
- ELLIS, R. E.; J. YUAN; H. R. HORVITZ (1991). «Mechanisms and functions of cell death». *Annu. Rev. Cell Biol.*, núm. 7, pàg. 663-698.
- ENGELE, J.; D. SCHUBERT; M. C. BOHN (1991). «Conditioned media derived from glial cell lines promote survival and differentiation of dopaminergic neurons *in vitro*: role of mesencephalic glia». *J. Neurosci. Res.*, núm. 10, pàg. 558-570.
- ERNFORS, P.; C. F. IBÁÑEZ; T. EBENDAL; L. OLSON; H. PERSSON (1990). «Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to NGF: developmental topographical expression in the brain». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 87, pàg. 5454-5458.
- ERNFORS, P.; K. P. LEE; R. JAENISCH (1994a). «Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits». *Nature*, núm. 368, pàg. 147-150.
- ERNFORS, P.; K. P. LEE; J. KUCERA; R. JAENISCH. (1994b). «Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous system and loss of limb proprioceptive afferents». *Cell*, núm. 77, pàg. 503-512.
- ERNSBERGER, U.; M. SENDTNER; H. ROHRER (1989). «Proliferation and differentiation of embryonic chick sympathetic neurons: effects of ciliary neurotrophic factor». *Neuron*, núm. 2, pàg. 1275-1284.
- ESTUS, S.; W. J. ZAKS; R. S. FREEMAN; M. GRUDA; R. BRAVO; E. M. JOHNSON (1994). «Altered gene expression in neurons during programmed cell death; identification of c-jun as necessary for neuronal apoptosis». *J. Cell Biol.*, núm. 127, pàg. 1717-1727.
- EVAN, G. I.; A. H. WYLLIE; C. S. GILBERT; T. D. LITTLEWOOD; H. LAND; M. BROOKS; C. M. WATERS; L. Z. PENN; D. C. HANCOCK (1992). «Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein». *Cell*, núm. 69, pàg. 119-128.
- FARIÑAS, I.; K. R. JONES; C. BACKUS; X. Y. WANG; L. F. REICHARDT (1994). «Severe sensory and sympathetic deficits in mice lacking neurotrophin-3». *Nature*, núm. 369, pàg. 658-661.
- FARROW, S. N.; J. H. M. WHITE; I. MARTINOU; T. RAVEN; K. T. PUN; C. J. GRINHAM; J. C. MARTINOU; R. BROWN (1995). «Cloning of a bcl-2 homologue by interaction with adenovirus E1B 19K». *Nature*, núm. 374, pàg. 731-733.
- FAUCHEU, C.; A. DIU; A. W. E. CHAN; A. M. BLANCHET; C. MIOSSEC; F. HERVE; V. COLLARD-DUTILLEUL; Y. GU; R. A. ALDAPE; J. A. LIPPKE; C. ROCHER; M. S. S. SU; D. J. LIVINGSTON; T. HERCEND; J. L. LALANNE (1995). «A novel human protease similar to the interleukin-1b-converting enzyme induces apoptosis in transfected cells». *EMBO J.*, núm. 14, pàg. 1914-1922.
- FERNANDES-ALNEMRI, T.; G. LITWACK; E. S. ALNEMRI (1994). «CPP32, a novel human apoptotic protein with homology to *Caenorhabditis elegans* cell death protein Ced-3 and mammalian interleukin-1b-converting enzyme». *J. Biol. Chem.*, núm. 269, pàg. 30761-30764.
- (1995). «Mch-2, a new member of the apoptotic Ced-3/Ice cysteine protease gene family». *Cancer Res.*, núm. 55, pàg. 2737-2742.
- FREEMAN, R.S.; S. ESTUS; E.M. JOHNSON (1994). «Analysis of cell-cycle-related gene expression in postmitotic

- neurons: selective induction of cyclin D1 during programmed cell death». *Neuron*, núm. 12, pàg. 343-355.
- FRIEDMAN, W. J.; C. F. IBÁÑEZ; H. PERSSON; L. D. CAIN; C. F. DREYFUS; I. B. BLACK (1993). «Differential actions of neurotrophins in the locus coeruleus and basal forebrain». *Exp. Neurol.*, núm. 119, pàg. 72-78.
- FRIEDMAN, B.; D. KLEINFELD; N. Y. IP; V. M. K. VERGE; R. MOULTON; P. BOLAND; E. ZLOTCHENKO; R. M. LINDSAY; L. LIU (1995). «BDNF and NT-4/5 exert neurotrophic influences on injured adult spinal motor neurons». *J. Neurosci.*, núm. 15, pàg. 1044-1056.
- FUKADA, K. (1985). «Purification and partial characterization of a cholinergic differentiation factor». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 82, pàg. 8795-8799.
- GAESE, F.; R. KOLBECK; Y. A. BARDE (1994). «Sensory ganglia require neurotrophin-3 early in development». *Development*, núm. 120, pàg. 1613-1619.
- GAGLIARDINI, V.; P. A. FERNÁNDEZ; R. K. K. LEE; H. C. A. DREXLER; R. J. ROTELLO; M. C. FISHMAN; J. YUAN (1994). «Prevention of vertebrate neuronal death by the *crmA* gene». *Science*, núm. 263, pàg. 826-828.
- GARCÍA, I.; I. MARTINOU; Y. TSUJIMOTO; J. C. MARTINOU (1992). «Prevention of programmed cell death of sympathetic neurons by the *bcl-2* proto-oncogene». *Science*, núm. 258, pàg. 302-304.
- GARNER, A. S.; T. H. LARGE (1994). «Isoforms of the avian TrkC receptor: a novel kinase insertion dissociates transformation and process outgrowth from survival». *Neuron*, núm. 13, pàg. 457-472.
- GAVRIEL, Y.; Y. SHERMAN; S. A. BEN-SAAON (1992). «Identification of programmed cell death in situ via specific labelling of nuclear DNA fragmentation». *J. Cell. Biol.*, núm. 119, pàg. 493-501.
- GHOSH, A.; J. CARNAHAN; M. E. GREENBERG (1994). «Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons». *Science*, núm. 263, pàg. 1618-1623.
- GLASS, D. J.; S. H. NYE; P. HANTZOPOULOS; M. J. MACCHI; S. P. SQUINTO; M. GOLDFARB; G. D. YANCOPOULOS (1991). «TrkB mediates BDNF/NT-3-dependent survival and proliferation in fibroblasts lacking the low affinity NGF receptor». *Cell*, núm. 66, pàg. 405-413.
- GONZÁLEZ-GARCÍA, M.; R. PÉREZ-BALLESTERO; L. DING; L. DUAN; L. H. BOISE; C. B. THOMPSON; G. NÚÑEZ (1994). «*bcl-x_L* is the major *bcl-x* mRNA form expressed during murine development and its product localizes to mitochondria». *Development*, núm. 120, pàg. 3033-3042.
- GOTOH, Y.; E. NISHIDA; T. YAMACHITA; M. HOSHI; M. KAWAKAMI; H. SAKAI (1990). «Microtubule-associated protein (MAP) kinase activated by nerve growth factor and epidermal growth factor in PC12 cells». *Eur. J. Biochem.*, núm. 193, pàg. 661-669.
- GOTZ, R.; R. KOSTER; C. WINKLER; F. RAULF; F. LOTTSPEICH; M. SCHARLT; H. THOENEN (1994). «Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family». *Nature*, núm. 372, pàg. 266-269.
- GREEN, S. H.; R. E. RYDEL; J. L. CONNOLLY; L. A. GREENE (1986). «PC12 mutants that possess low- but not high-affinity nerve growth factor receptors neither respond to nor internalize nerve growth factor». *J. Cell. Biol.*, núm. 102, pàg. 830-843.
- GREENBERG, M. E.; L. A. GREENE; E. B. ZIFF (1985). «Nerve growth factor and epidermal growth factor induce rapid transient changes in proto-oncogene transcription in PC12 cells». *J. Biol. Chem.*, núm. 260, pàg. 14101-14110.
- GREENE, L. A. (1977). «Quantitative *in vitro* studies on the nerve growth factor (NGF) requirements of neurons. I. Sympathetic neurons». *Dev. Biol.*, núm. 58, pàg. 96-105.
- GREENE, L. A.; E. M. SHOOTER (1980). «The nerve growth factor: biochemistry, synthesis, and mechanism of action». *Annu. Rev. Neurosci.*, núm. 3, pàg. 353-402.
- GREENE, L. A.; A. J. VARON; A. J. PILTCH; E. M. SHOOTER (1971). «Substructure of the β subunit of mouse 7S nerve growth factor». *J. Neurobiol.*, núm. 1, pàg. 37-48.
- GREENLUND, L. J.; S. J. KORSMEYER; E. M. JOHNSON (1995). «Role of Bcl-2 in the survival and function of developing and mature sympathetic neurons». *Neuron*, núm. 15, pàg. 649-661.
- GURNEY, M. E.; H. YAMAMOTO; Y. KWON (1992). «Induction of motor neuron sprouting *in vivo* by ciliary neurotrophic factor and basic fibroblast growth factor». *J. Neurosci.*, núm. 12, pàg. 3241-3247.
- HAAS-KOGAN, D. A.; S. C. KOGAN; D. LEVI; P. DAZIN; A. T. ANG; Y. T. FUNG; M. A. ISRAEL (1995). «Inhibition of apoptosis by the retinoblastoma gene product». *EMBO J.*, núm. 14, pàg. 461-472.
- HALLBÖÖK, F.; C. F. IBÁÑEZ; H. PERSSON (1991). «Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary». *Neuron*, núm. 6, pàg. 845-858.
- HAMBURGER, V. (1958). «Regression versus peripheral control of differentiation in motor hypoplasia». *Am. J. Anat.*, núm. 102, pàg. 365-409.
- (1975). «Cell death in the development of the lateral motor column of the chick embryo». *J. Comp. Neurol.*, núm. 160, pàg. 535-546.
- HARPER, G. P.; H. THOENEN (1980). «Nerve growth factor: biological significance, measurement, and distribution». *J. Neurochem.*, núm. 34, pàg. 5-10.
- HARTMAN, D. S.; C. HERTEL (1994). «Nerve growth factor-induced differentiation in neuroblastoma cells expressing TrkA but lacking p75^{NGFR}». *J. Neurochem.*, núm. 63, pàg. 1261-1270.
- HEMPSTEAD, B. L.; D. MARTIN-ZANCA; D. R. KAPLAN; L. F.

- PARADA; M. V. CHAO (1991). «High-affinity NGF binding requires coexpression of the *trk* proto-oncogene and the low affinity NGF receptor». *Nature*, núm. 350, pàg. 678-683.
- HEMPSTEAD, B. L.; N. PATIL; B. THIEL; M. V. CHAO (1990). «Deletion of cytoplasmic sequences of the nerve growth factor receptor leads to loss of high affinity ligand binding». *J. Biol. Chem.*, núm. 265, pàg. 9595-9598.
- HEMPSTEAD, B. L.; L. S. SCHLEIFER; M. V. CHAO (1989). «Expression of functional nerve growth factor receptors after gene transfer». *Science*, núm. 243, pàg. 373-375.
- HENDERSON, C. E.; W. CAMU; C. METTLING; A. GOUIN; K. POULSEN; M. KARIHALOO; K. RULLAMAS; T. EVANS; S. B. MCMAHON; M. P. ARMANINI; L. BERKHEIMER; H. S. PHILLIPS; A. ROSENTHAL (1993). «Neurotrophins promote motor neuron survival and are present in embryonic limb bud». *Nature*, núm. 363, pàg. 266-270.
- HENDERSON, S.; D. HUEN; M. ROWE; C. DAWSON; G. JOHNSON; A. B. RICKINSON (1993). «Epstein-Barr virus-coded BHRF1 protein, a viral homologue of Bcl-2, protects human B cells from programmed cell death». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 90, pàg. 8479-8483.
- HENDERSON, C. E.; H. S. PHILLIPS; R. A. POLLOCK; A. M. DAVIES; C. LEMEULLE; M. ARMANINI; L. C. SIMPSON; B. MOFFET; R. A. VANDLEN; V. E. KOLIATOS; A. ROSENTHAL (1994). «GDNF: a potent survival factor for motoneurons present in peripheral nerve and muscle». *Science*, núm. 266, pàg. 1062-1064.
- HENDERSON, S.; M. ROWE; C. D. GREGORY; D. CROOM-CARTER; F. WANG; E. KIEFF; A. B. RICKINSON (1991). «Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death». *Cell*, núm. 65, pàg. 1107-1115.
- HENDRY, I. A. (1975). «The retrograde trans-synaptic control of the development of cholinergic terminals in sympathetic ganglia». *Brain Res.* núm. 86, pàg. 483-488.
- HENDRY, I. A.; M. MURPHY; D. J. HILTON; N. A. NICOLA; P. F. BARTLETT (1992). «Binding and retrograde transport of leukemia inhibitory factor by the sensory nervous system». *J. Neurosci.*, núm. 12, pàg. 3427-3434.
- HENDRY, I. A.; K. STÖCKEL; H. THOENEN; L. L. IVERSEN (1974). «The retrograde axonal transport of NGF». *Brain Res.*, núm. 68, pàg. 103-121.
- HENGARTNER, M. O.; H. R. HORVITZ (1994). «*C. elegans* cell survival gene *ced-9* encodes a functional homolog of the mammalian proto-oncogene *bcl-2*». *Cell*, núm. 76, pàg. 665-676.
- HERMEKING, H.; D. EICK (1994). «Mediation of *c-myc*-induced apoptosis by *p53*». *Science*, núm. 265, pàg. 2091-2093.
- HEUMANN, R. (1987). «Regulation of the synthesis of nerve growth factor». *J. Exp. Biol.*, núm. 132, pàg. 133-150.
- HEUMANN, R.; S. KORSCHING; J. SCOTT; H. THOENEN (1984). «Relationship between levels of nerve growth factor (NGF) and its messenger RNA in sympathetic ganglia and peripheral target tissues». *EMBO J.*, núm. 3, pàg. 3183-3189.
- HEUSEL, J. W.; R. L. WESSELSCHMIDT; S. SHRESTA; J. H. RUSSELL; T. J. LEY (1994). «Cytotoxic lymphocytes require Granzyme B for the rapid induction of DNA fragmentation and apoptosis in allogeneic target cells». *Cell*, núm. 76, pàg. 977-987.
- HOCKENBERY, D. M.; Z. N. OLTVAI; X. M. YIN; C. L. MILLIMAN; S. J. KORSMEYER (1993). «Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis». *Cell*, núm. 75, pàg. 241-251.
- HOFER, M. M.; S. PAGLIUSI; A. HOHN; J. LEIBROCK; Y. A. BARDE (1990). «Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain». *EMBO J.*, núm. 9, pàg. 2459-2464.
- HOHN, A.; J. LEIBROCK; K. BAILEY; Y. A. BARDE (1990). «Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family». *Nature*, núm. 344, pàg. 339-341.
- HOLLYDAY, M.; V. HAMBURGER (1976). «Reduction of the naturally occurring motor neuron loss by enlargement of the periphery». *J. Comp. Neurol.*, núm. 170, pàg. 311-320.
- HOUENOU, L. J.; L. LI; A. C. LO; Q. YAN; R. W. OPPENHEIM (1994). «Naturally occurring and axotomy-induced motoneuron death and its prevention by neurotrophic agents: a comparison between chick and mouse». *Prog. Brain Res.*, núm. 102, pàg. 217-226.
- HUGHES, R. A.; M. SENDTNER; H. THOENEN (1993). «Members of several gene families influence survival of rat motoneurons *in vitro* and *in vivo*». *J. Neurosci. Res.*, núm. 36, pàg. 663-671.
- HYMAN, C.; M. HOFER; Y. A. BARDE; M. JUHASZ; G. D. YANCOPOULOS; S. P. SQUINTO; R. M. LINDSAY (1991). «BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra». *Nature*, núm. 350, pàg. 350-352.
- IP, N. Y.; Y. LI; I. VAN DE STADT; N. PANAYOTATOS; R. F. ALDERSON; R. M. LINDSAY (1991). «Ciliary neurotrophic factor enhances neuronal survival in embryonic rat hippocampal cultures». *J. Neurosci.*, núm. 11, pàg. 3124-3134.
- IP, N. Y.; G. D. YANCOPOULOS (1992). «CNTF and its receptor complex». *Prog. Growth Factor Res.*, núm. 4, pàg. 139-155.
- JING, S.; P. TAPLEY; M. BARBACID (1992). «Nerve growth factor mediates signal transduction through *trk* homodimer receptors». *Neuron*, núm. 9, pàg. 1067-1079.

- JOHNSON, D.; A. LANAHAN; C. R. BUCK; A. SEHGAL; C. MORGAN; E. MERCER; M. BOTHWELL; M. V. CHAO (1986). «Expression and structure of the human NGF receptor». *Cell*, núm. 47, pàg. 545-554.
- JOHNSON, E. M. JR. (1978). «Destruction of the sympathetic nervous system in neonatal rats and hamsters by vinblastine: prevention by concomitant administration of nerve growth factor». *Brain Res.*, núm. 141, pàg. 105-118.
- JOHNSON, E. M. JR.; P. G. GORIN (1980). «Dorsal root ganglion neurons are destroyed by exposure *in utero* to maternal antibody to nerve growth factor». *Science*, núm. 210, pàg. 916-918.
- JOHNSON, E. M. JR.; M. TANIUCHI; H. B. CLARK; J. E. SPRINGER; S. KOH; M. W. TAYRIEN; R. LOY (1987). «Demonstration of the retrograde transport of NGF receptor in the peripheral and central nervous system». *J. Neurosci.*, núm. 7, pàg. 923-929.
- JONES, K. R.; I. FARIÑAS; C. BACKUS; L. F. REICHARDT. (1994). «Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development». *Cell*, núm. 76, pàg. 989-999.
- JONES, K. R.; L. F. REICHARDT (1990). «Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 87, pàg. 8060-8064.
- KAHLE, P.; P. A. BARKER; E. M. SHOOTER; C. HERTEL (1994). «p75 nerve growth factor receptor modulates p140^{trkA} kinase activity, but not ligand internalization, in PC12 cells». *J. Neurosci. Res.*, núm. 38, pàg. 599-606.
- KANE, D. J.; T. A. SARAFIAN; R. ANTON; H. HAHN; E. B. GRALLA; J. S. VALENTINE; T. ÖRD; D. E. BREDESEN (1993). «Bcl-2 inhibition of neural death: Decreased generation of reactive oxygen species». *Science*, núm. 262, pàg. 1274-1277.
- KAPLAN, D. R.; B. L. HEMPSTEAD; D. MARTÍN-ZANCA; M. CHAO; L. F. PARADA (1991a). «The *trk* proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor». *Science*, núm. 252, pàg. 554-558.
- KAPLAN, D. R.; D. MARTÍN-ZANCA; L. F. PARADA (1991b). «Tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase activity of the *trk* proto-oncogene product induced by NGF». *Nature*, núm. 350, pàg. 158-160.
- KAUFMANN, S. H. (1989). «Induction of endonucleolytic DNA cleavage in human acute myelogenous leukemia cells by etoposide, camptothecin, and other cytotoxic anticancer drugs: A cautionary note». *Cancer Res.*, núm. 49, pàg. 5870-5878.
- KAUFMANN, S. H.; S. DESNOYERS; Y. OTTAVIANO; N. E. DAVIDSON; G. G. POIRIER (1993). «Specific proteolytic cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase: An early marker of chemotherapy-induced apoptosis». *Cancer Res.*, núm. 53, pàg. 3976-3985.
- KEATING, M. T.; J. A. ESCOBEDO; L. T. WILLIAMS (1988). «Ligand activation causes a phosphorylation-dependent change in platelet-derived growth factor receptor conformation». *J. Biol. Chem.*, núm. 263, pàg. 12805-12808.
- KENDALL, G.; E. ENSOR; A. BRARRAI; J. WINTER; D. S. LATCHMAN (1994). «Nerve growth factor induces expression of immediate-early genes NGFI-a (*egr-1*) and NGFI-b (*nur77*) in adult rat dorsal root ganglion neurons». *Mol. Brain Res.*, núm. 25, pàg. 73-79.
- KERR, J. F. R.; B. V. HARMON (1991). «Definition and incidence of apoptosis: an historical perspective». A: Tomei, C. D.; Cope, F. O. [eds.] *Apoptosis: the molecular basis of cell death*. Plainview, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, pàg. 5-29.
- KERR, J. F. R.; A. H. WYLLIE; A. R. CURRIE (1972). «Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics». *Brit. J. Cancer*, núm. 26, pàg. 239-257.
- KIEFER, M. C.; M. J. BRAUER; V. C. POWERS; J. J. WU; S. R. UMANSKY; L. D. TOMEI; P. J. BARR (1995). «Modulation of apoptosis by the widely distributed Bcl-2 homologue Bak». *Nature*, núm. 374, pàg. 736-739.
- KLEIN, R.; D. CONWAY; L. F. PARADA; M. BARBACID (1990a). «The *trkB* tyrosine protein kinase gene codes for a second neurogenic receptor that lacks the catalytic kinase domain». *Cell*, núm. 61, pàg. 647-656.
- KLEIN, R.; S. JING; V. NANDURI; E. O'ROURKE; M. BARBACID (1991a). «The *trk* proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor». *Cell*, núm. 65, pàg. 189-197.
- KLEIN, R.; D. MARTÍN-ZANCA; M. BARBACID; L. F. PARADA (1990b). «Expression of the tyrosine kinase receptor gene *trkB* is confined to the murine embryonic and adult nervous system». *Development*, núm. 109, pàg. 845-850.
- KLEIN, R.; V. NANDURI; S. JING; F. LAMBALLE; P. TAPLEY; S. BRYANT; C. CORDON-CARDO; K. R. JONES; L. F. REICHARDT; M. BARBACID (1991b). «The TrkB tyrosine protein kinase is a receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3». *Cell*, núm. 66, pàg. 395-403.
- KLEIN, R.; L. F. PARADA; F. COULIER; M. BARBACID (1989). «*trkB*, a novel tyrosine protein kinase receptor expressed during mouse neural development». *EMBO J.*, núm. 8, pàg. 3701-3709.
- KLEIN, R.; I. SILOS-SANTIAGO; R. J. SMEYNE; S. A. LIRA; R. BRAMBILLA; S. BRYANT; L. ZHANG; W. D. SNIDER; M. BARBACID (1994). «Disruption of the neurotrophin-3 receptor gene *trkC* eliminates Ia muscle afferents and results in abnormal movements». *Nature*, núm. 368, pàg. 249-251.
- KLEIN, R.; R. J. SMEYNE; W. WURST; L. K. LONG; B. A. AUERBACH; A. L. JOYNER; M. BARBACID (1993). «Targeted disruption of the *trkB* neurotrophin receptor gene results in nervous system lesions and neonatal death». *Cell*, núm. 75, pàg. 113-122.

- KNÜSEL, B.; J. W. WINSLOW; A. ROSENTHAL; L. E. BURTON; D. P. SEID; K. NIKOLIC; F. HEFTI (1991). «Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 88, pàg. 961-965.
- KOLIATOS, V. E.; R. E. CLATTERBUCK; J. W. WINSLOW; R. E. CAYOUILLE; D. L. PRICE (1993). «Evidence that brain-derived neurotrophic factor is a trophic factor for motoneurons *in vivo*». *Neuron*, núm. 10, pàg. 359-367.
- KORSCHING, S.; H. THOENEN (1983). «Nerve growth factor in sympathetic ganglia and corresponding target organs of the rat: correlation with density of sympathetic innervation». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 80, pàg. 3513-3516.
- KOTZBAUER, P. T.; P. A. LAMPE; S. ESTUS; J. MILBRANDT; E. M. JOHNSON, JR. (1994). «Postnatal development of survival responsiveness in rat sympathetic neurons to leukemia inhibitory factor and ciliary neurotrophic factor». *Neuron*, núm. 12, pàg. 763-773.
- KOZOPAS, K. M.; T. YANG; H. L. BUCHAN; P. ZHOU; R. W. CRAIG (1993). «MCL-1, a gene expressed in programmed myeloid cell differentiation has sequence similarity to Bcl-2». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 90, pàg. 3516-3520.
- KRAJEWSKI, S.; S. TANAKA; S. TAKAYAMA; M. J. SCHIBLER; W. FENTON; J. C. REED (1993). «Investigation of the subcellular distribution of the bcl-2 oncoprotein: residence in the nuclear envelope, endoplasmic reticulum and outer mitochondrial membranes». *Cancer Res.*, núm. 53, pàg. 4701-4714.
- KUBO, T.; T. NONOMURA; Y. ENOKIDO; H. HATANAKA (1995). «Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) can prevent apoptosis of rat cerebellar granule neurons in culture». *Dev. Brain Res.*, núm. 85, pàg. 249-258.
- KUJUBU, D. A.; R. W. LIM; B. C. VARNUM; H. R. HERSCHMAN (1987). «Induction of transiently expressed genes in PC12 pheochromocytoma cells». *Oncogene*, núm. 1, pàg. 257-262.
- LAM, M.; G. YAK; R. L. MIESFELD; C. W. DISTELHORST (1994). «Evidence that Bcl-2 represses apoptosis by regulating endoplasmic reticulum-associated Ca²⁺ fluxes». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 91, pàg. 6569-6573.
- LAMBALLE, F.; R. KLEIN; M. BARBACID (1991). «TrkC, a new member of the trk family of tyrosine protein kinases, is a receptor for neurotrophin-3». *Cell*, núm. 66, pàg. 967-979.
- LAMBALLE, F.; P. TAPLEY; M. BARBACID (1993). «trkC encodes multiple neurotrophin-3 receptors with distinct biological properties and substrate specificities». *EMBO J.*, núm. 12, pàg. 3083-3094.
- LAZEBNIK, Y. A.; S. H. KUFANN; S. DESNOYERS; G. G. POIRIER; W. C. EARNSHAW (1994). «Cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase by a proteinase with properties like ICE». *Nature*, núm. 371, pàg. 346-347.
- LAZEBNIK, Y. A.; A. TAKAHASHI; R. D. MOIR; R. D. GOLDMAN; G. G. POIRIER; S. H. KAUFMANN; W. C. EARNSHAW (1995). «Studies of the lamin proteinase reveal multiple parallel biochemical pathways during apoptotic execution». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 92, pàg. 9042-9046.
- LEE, E. Y. H. P.; C. Y. CHANG; N. HU; Y.-C. J. WANG; C.-C. LAI; K. HERRUP; W.-H. LEE; A. BRADLEY (1992). «Mice deficient for Rb are nonviable and show defects in neurogenesis and hematopoiesis». *Nature*, núm. 359, pàg. 288-294.
- LEE, K. F.; E. LI; L. J. HUBER; S. C. LANDIS; A. H. SHARPE; M. V. CHAO; R. JAENISCH (1992). «Targeted mutation of the gene encoding the low affinity NGF receptor p75 leads to deficits in the peripheral sensory nervous system». *Cell*, núm. 69, pàg. 737-749.
- LEIBROCK, J.; F. LOTTSPEICH; A. HOHN; M. HOFER; B. HENGERER; P. MASIAKOWSKI; H. THOENEN; Y. A. BARDE (1989). «Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor». *Nature*, núm. 341, pàg. 149-152.
- LEONARD, D. G. B.; J. D. GORHAM; P. COLE; L. A. GREENE; E. B. ZIFF (1988). «A nerve growth factor-regulated messenger RNA encodes a new intermediate filament protein». *J. Cell Biol.*, núm. 106, pàg. 181-193.
- LEONARD, D. G. B.; E. B. ZIFF; L. A. GREENE (1987). «Identification and characterization of mRNAs regulated by nerve growth factor in PC12 cells». *Mol. Cell Biol.*, núm. 7, pàg. 3156-3167.
- LEVI-MONTALCINI, R.; P. U. ANGELETTI (1963). «Essential role of the nerve growth factor in the survival and maintenance of dissociated sensory and sympathetic embryonic nerve cells *in vitro*». *Dev. Biol.*, núm. 7, pàg. 653-659.
- LEWIS, S. A.; P. SHERLINE; N. J. COWAN (1986). «A cloned cDNA encoding MAP1 detects a single copy gene in mouse and a brain-abundant mRNA whose level decreases during development». *J. Cell Biol.*, núm. 102, pàg. 2106-2114.
- LI, L.; R. W. OPPENHEIM; M. LEI; L. HOUEYOU (1994). «Neurotrophic agents prevent motoneuron death following sciatic nerve section in the neonatal mouse». *J. Neurobiol.* núm. 25, pàg. 759-766.
- LILLIEN, L. E.; M. SENDTNER; H. ROHRER; S. M. HUGHES; M. C. RAFF (1988). «Type-2 astrocyte development in rat brain cultures is initiated by a CNTF-like protein produced by type-1 astrocytes». *Neuron*, núm. 1, pàg. 485-494.
- LIN, E. Y.; A. ORLOFSKY; M. S. BERGER; M. B. PRYSTOWSKY (1993). «Characterization of A1, a novel hemopoietic-specific early response gene with sequence similarity to bcl-2». *J. Immunol.*, núm. 151, pàg. 1979-1988.
- LIN, L. F. H.; D. H. DOHERTY; J. D. LILE; S. BEKTESH; F. COLLINS (1993). «A glial cell line-derived neuro-

- trophic factor for midbrain dopaminergic neurons». *Science*, núm. 260, pàg. 1130-1132.
- LIN, L. F. H.; D. MISMER; J. D. LILE; L. G. ARMES; E. T. BUTLER III; J. L. VANNICE; F. COLLINS (1989). «Purification; cloning and expression of ciliary neurotrophic factor (CNTF)». *Science*, núm. 246, pàg. 1023-1025.
- LINDSAY, R. M.; H. THOENEN; Y. A. BARDE (1985). «Placode and neural crest-derived sensory neurons are responsive at early developmental stages to brain-derived neurotrophic factor». *Dev. Biol.*, núm. 112, pàg. 319-328.
- LINDSAY R. M.; S. J. WIEGAND; A. ALTAR; P. S. DiSTEFANO (1994). «Neurotrophic factors: from molecule to man». *Trends in Genetics*, núm. 17, pàg. 182-192.
- LIPTON, S. A.; Y. B. CHOI; Z. H. PAN; S. Z. LEI; H. S. V. CHAN; N. J. SAUCHER; J. LOSCALZO; D. J. SINGEL; J. S. STAMLER (1993). «A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects nitric oxide and related nitroso-compounds». *Nature*, núm. 364, pàg. 626-632.
- LIPTON, S. A.; P. A. ROSENBERG (1994). «Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders». *New Engl. J., Med.*, núm. 330, pàg. 613-622.
- LITHGOW, T.; R. VAN DRIEL; J. F. BERTRAM; A. STRASSER (1994). «The protein product of the oncogene bcl-2 is a component of the nuclear envelope, the endoplasmic reticulum, and the outer mitochondrial membrane». *Cell Growth Differ.*, núm. 5, pàg. 411-417.
- LOEB, D. M.; H. TSAO; M. H. COBB; L. A. GREENE (1992). «NGF and other growth factors induce an association between ERK1 and the NGF receptor, gp140^{prototrk}». *Neuron*, núm. 9, pàg. 1053-1065.
- LOWENSTEIN, E. J.; R. J. DALY; A. G. BATZER; W. LI; B. MARGOLIS; R. LAMMERS; A. ULLRICH; E. Y. SKOLNIK; D. BAR-SAGI; J. SCHLESSINGER (1992). «The SH2 and SH3 domain-containing protein GRB2 links receptor tyrosine kinases to ras signaling». *Cell*, núm. 70, pàg. 431-442.
- MAHER, P. A. (1988). «Nerve growth factor induces protein-tyrosine phosphorylation». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 85, pàg. 6788-6791.
- MAISONPIERRE, P. C.; L. BELLUSCIO; S. SQUINTO; N. Y. IP; M. E. FURTH; R. M. LINDSAY; G. D. YANCOPOULOS (1990). «Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF». *Science*, núm. 247, pàg. 1446-1451.
- MANTHORPE, M.; S. D. SKAPER; L. R. WILLIAMS; S. VARON (1986). «Purification of adult rat sciatic nerve ciliary neurotrophic factor». *Brain Res.*, núm. 367, pàg. 282-286.
- MARGOLIS, B. (1992). «Proteins with SH2 domains: transducers in the tyrosine kinase signaling pathway». *Cell.Growth Diff.*, núm. 3, pàg. 73-80.
- MARTIN, D. P.; E. M. JOHNSON (1991). «Programmed cell death in the peripheral nervous system». A: Tomei, C. D.; Cope, F. O. *Apoptosis: the molecular basis of cell death*. Plainview. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. pàg. 247-261.
- MARTIN, S. J.; D. R. GREEN (1995). «Protease activation during apoptosis: Death by a thousand cuts?» *Cell*, núm. 82, pàg. 349-352.
- MARTINOU, J. C.; I. MARTINOU; A. C. KATO (1992). «Cholinergic differentiation factor (CDF/LIF) promotes survival of isolated rat embryonic motoneurons *in vitro*». *Neuron*, núm. 8, pàg. 737-744.
- MARTIN-ZANCA, D.; S. H. HUGHES; M. BARBACID (1986). «A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences». *Nature*, núm. 319, pàg. 743-748.
- MARTIN-ZANCA, D.; R. OSKAM; G. MITRA; T. COPELAND; M. BARBACID (1989). «Molecular and biochemical characterization of the human *trk* proto-oncogene». *Mol. Cell.Biol.*, núm. 9, pàg. 24-33.
- MEAKIN, S. O.; E. M. SHOOTER (1991). «Molecular investigations on the high-affinity nerve growth factor receptor». *Neuron*, núm. 6, pàg. 153-163.
- (1992). «The nerve growth factor family of receptors». *Trends Neurosci.*, núm. 15, pàg. 323-331.
- MEIKRANTZ, W.; S. GISSELBRECHT; S. W. TAM; R. SCHLEGEL (1994). «Activation of cyclin A-dependent protein kinases during apoptosis». *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, núm. 91, pàg. 3754-3758.
- MIDDLEMAS, D. S.; R. A. LINDBERG; T. HUNTER (1991). «*trkB*, a neural receptor protein-tyrosine kinase: evidence for a full-length and two truncated receptors». *Mol. Cell.Biol.*, núm. 11, pàg. 143-153.
- MIDDLEMAS, D. S.; J. MEISENHELDER; T. HUNTER (1994). «Identification of *trkB* autophosphorylation sites and evidence that phospholipase C-gamma 1 is a substrate of the *trkB* receptor». *J. Biol. Chem.*, núm. 269, pàg. 5458-5466.
- MILBRANDT, J. (1986). «Nerve growth factor rapidly induces *c-fos* mRNA in PC12 rat pheochromocytoma cells». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 83, pàg. 4789-4793.
- (1987). «A nerve growth factor induced gene encodes a possible transcriptional regulatory factor». *Science*, núm. 238, pàg. 797-799.
- MILLER, F. D.; T. C. MATHEW; J. G. TOMA (1991). «Regulation of nerve growth factor receptor gene expression by nerve growth factor in the developing peripheral nervous system». *J. Cell.Biol.*, núm. 112, pàg. 303-312.
- MILLIGAN, C. E.; D. PREVETTE; H. YAGINUMA; S. HOMMA; C. CARDWELL; L. C. FRITZ; K. J. TOMASELLI; R. W. OPPENHEIM; L. M. SCHWARTZ (1995). «Peptide inhibitors of the ICE protease family arrest programmed cell death of motoneurons *in vivo* and *in vitro*». *Neuron*, núm. 15, pàg. 385-393.

- MITRA, G. (1991). «Mutational analysis of conserved residues in the tyrosine kinase domain of the human *trk* oncogene». *Oncogene*, núm. 6, pàg. 2237-2241.
- MITSUMOTO, H.; K. IKEDA; B. KLINGSOS; J. M. CEDARBAUM; V. WONG; R. M. LINDSAY (1994). «Arrest of motor neuron disease in *wobbler* mice cotreated with CNTF and BDNF». *Science*, núm. 265, pàg. 1107-1110.
- MIURA, M.; H. ZHU; R. ROTELLO; E. A. HARTWIEG; J. YUAN (1993). «Induction of apoptosis in fibroblasts by interleukin-1 β -converting enzyme, a mammalian homolog of the *C. elegans* cell death gene *ced-3*». *Cell*, núm. 75, pàg. 653-660.
- MIYASHITA, T.; S. KRAJEWSKI; M. KRAJEWSKA; H. G. WANG; H. K. LIN; D. A. LIEBERMANN; B. HOFFMAN; J. C. REED (1994). «Tumor suppressor p53 is a regulator of *bcl-2* and *bax* gene expression *in vitro* and *in vivo*». *Oncogen*, núm. 9, pàg. 1799-1805.
- MOTOYAMA, N.; F. WANG; K. A. ROTH; H. SAWA; K. NAKAYAMA; I. NEGISHI; S. SENJU; Q. ZHANG; S. FUJI; D. Y. LOH (1995). «Massive cell death of immature hematopoietic cells and neurons in *Bcl-x*-deficient mice». *Science*, núm. 267, pàg. 1506-1510.
- MUNDAY, N. A.; J. P. VAILLANCOURT; A. ALI; F. J. CASANO; D. K. MILLER; S. M. MOLINEAUX; T. T. YASMIN; V. L. YU; D. W. NICHOLSON (1995). «Molecular cloning and pro-apoptotic activity of ICERel-II and ICERel-III, members of the ICE/Ced-3 family of cysteine proteases». *J. Biol. Chem.*, núm. 270, pàg. 15870-15876.
- MUROYA, K.; Y. HASHIMOTO; S. HATTORI; S. NAKAMURA (1992). «Specific inhibition of NGF receptor tyrosine kinase activity by K252a». *Biochem. Biophys. Acta*, núm. 1135, pàg. 353-356.
- MURPHY, M.; K. REID; M. A. BROWN; P. F. BARTLETT (1993). «Involvement of leukemia inhibitory factor and nerve growth factor in the development of dorsal root ganglion neurons». *Development*, núm. 117, pàg. 1173-1182.
- MURPHY, M.; K. REID; D. J. HILTON; P. F. BARTLETT (1991). «Generation of sensory neurons is stimulated by leukemia inhibitory factor». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 88, pàg. 3498-3501.
- NEAMATI, N.; A. FERNÁNDEZ; S. WRIGHT; J. KIEFER; D. J. MCCONKEY (1995). «Degradation of lamin B₁ precedes oligonucleosomal DNA fragmentation in apoptotic thymocytes and isolated thymocyte nuclei». *J. Immunol.*, núm. 154, pàg. 3788-3795.
- NÉBREDÀ, A.R.; D. MARTÍN-ZANCA; D.R. KAPLAN; L.F. PARADA; E. SANTOS (1991). «Induction by NGF of meiotic maturation of *Xenopus* oocytes expressing the *trk* proto-oncogene product». *Science*, núm. 252, pàg. 558-561.
- NEILAN, J. G.; Z. LU; C. L. ALFONZO; G. F. KUTISH; M. D. SUSSMAN; D. L. ROCK (1993). «An African swine fever virus gene with similarity to the proto-oncogene *bcl-2* and the Epstein-Barr virus gene *BHFR1*». *J. Virol.*, núm. 67, pàg. 4391-4394.
- NYE, S. H.; S. P. SQUINTO; D. J. GLASS; T. N. STITT; P. HANTZOPOULOS; M. J. MACCHI; N. S. LINDSAY; N. Y. IP; G. D. YANCOPOULOS (1992). «K-252a and staurosporine selectively block autophosphorylation of neurotrophin receptors and neurotrophin-mediated responses». *Mol. Biol. Cell*, núm. 3, pàg. 677-686.
- OBERMEIER, A.; R. LAMMERS; K. H. WIESMÜLLER; G. JUNG; J. SCHLESSINGER; A. ULLRICH (1993). «Identification of Trk binding sites for SHC and phosphatidylinositol 3'-kinase and formation of a multimeric signaling complex». *J. Biol. Chem.*, núm. 268, pàg. 22963-22966.
- OHMICHI, M.; S. J. DECKER; L. PANG; A. R. SALTIEL (1992a). «Inhibition of the cellular actions of nerve growth factor by staurosporine and K252a results from the attenuation of the activity of the *trk* tyrosine kinase». *Biochemistry*, núm. 31, pàg. 4034-4039.
- OHMICHI, M.; S. J. DECKER; A. R. SALTIEL (1992b). «Activation of phosphatidylinositol-3 kinase by nerve growth factor involves indirect coupling of the *trk* proto-oncogene with *src* homology 2 domains». *Neuron*, núm. 9, pàg. 769-777.
- OHMICHI, M.; L. PANG; V. RIBON; A. GAZIT; A. LEVITZKI; A.R. SALTIEL (1993). «The tyrosine kinase inhibitor tyrphostin blocks the cellular actions of nerve growth factor». *Biochemistry*, núm. 32, pàg. 4650-4658.
- OKADO, N.; R. W. OPPENHEIM (1984). «Cell death of motoneurons in the chick embryo spinal cord. IX. The loss of motoneurons following removal of afferent inputs». *J. Neurosci.*, núm. 4, pàg. 1639-1652.
- OLTVAI, Z. N.; C. L. MILLIMAN; S. J. KORSMEYER (1993). «*Bcl-2* heterodimerizes *in vivo* with a conserved homolog, *Bax*, that accelerates programmed cell death». *Cell*, núm. 74, pàg. 609-619.
- OPPENHEIM, R. W.; I. W. CHU-WANG; J. L. MADERDRUT (1978). «Cell death of motoneurons in the chick embryo spinal cord. III. The differentiation of motoneurons prior to their induced degeneration following limb-bud removal». *J. Comp. Neurol.*, núm. 177, pàg. 87-112.
- OPPENHEIM, R. W.; L. J. HOUENOU; J. E. JOHNSON; L. F. H. LIN; L. LI; A. C. LO; A. L. NEWSOME; D. M. PREVETTE; S. WANG (1995). «Developing motor neurons rescued from programmed and axotomy-induced cell death by GDNF». *Nature*, núm. 373, pàg. 344-346.
- OPPENHEIM, R. W.; J. L. MADERDRUT; D. J. WELLS (1982). «Cell death of motoneurons in the chick embryo spinal cord. VI. Reduction of naturally occurring cell death in the thoracolumbar column of Terni by nerve growth factor». *J. Comp. Neurol.*, núm. 210, pàg. 174-189.
- OPPENHEIM, R. W.; D. PREVETTE; S. MCKAY; C. J. CARDWELL

- (1993). «Motoneuron survival *in vivo* after treatment with combinations of muscle- and CNS-derived trophic factors». *Soc. Neurosci. Abs.*, núm. 1, pàg. 416.
- OPPENHEIM, R. W.; D. PREVETTE; Y. QIN-WEI; F. COLLINS (1991). «Control of embryonic motoneuron survival *in vivo* by ciliary neurotrophic factor». *Science*, núm. 251, pàg. 1616-1618.
- OTTEN, U.; M. GOEDERT; N. MAYER; F. LEMBECK (1980). «Requirement of nerve growth factor for development of substance P-containing sensory neurones». *Nature*, núm. 287, pàg. 158-160.
- PATTERSON, P. H.; L. L. Y. CHUN (1977). «Induction of acetylcholine synthesis in primary cultures of dissociated rat sympathetic neurons. I. Effects of conditioned medium». *Dev. Biol.*, núm. 56, pàg. 263-280.
- PELICCI, G.; L. LANFRANCONE; F. GRIGNANI; J. MCGLADE; F. CAVALLO; G. FORNI; I. NICOLETTI; F. GRIGNANI; T. PAWSON; P. G. PELICCI (1992). «A novel transforming protein (SHC) with an SH2 domain is implicated in mitogenic signal transduction». *Cell*, núm. 70, pàg. 93-104.
- PITTMAN, R. H.; R. W. OPPENHEIM (1978). «Neuromuscular blockade increases motoneurone survival during normal cell death in the chick embryo». *Nature*, núm. 271, pàg. 364-365.
- POSSENA, R.; J. D. ELDRIDGE; B. M. PATERSON; A. GRASSO; A. LEVI (1989). «A protein induced by NGF in PC12 cells is stored in secretory vesicles and released through the regulated pathway». *EMBO J.*, núm. 8, pàg. 2217-2223.
- PURVES, D.; W. D. SNIDER; J. T. VOYVODIC (1988). «Trophic regulation of nerve cell morphology and innervation in the autonomic nervous system». *Nature*, núm. 336, pàg. 123-128.
- QIN, X. Q.; D. M. LIVINGSTON; W. G. KAEIN JR.; P. D. ADAMS (1994). «Deregulated transcription factor E2F-1 expression leads to S-phase entry and p53-mediated apoptosis». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 91, pàg. 10918-10922.
- RABIN, S. J.; V. CLEGHON; D. R. KAPLAN (1993). «SNT, a differentiation-specific target of neurotrophic factor-induced tyrosine kinase activity in neurons and PC12 cells». *Mol. Cell Biol.*, núm. 13, pàg. 2203-2213.
- RABIZADEH, S.; J. OH; L. ZHONG; J. YANG; C. M. BITLER; L. L. BUTCHER; D. L. BREDESEN (1993). «Induction of apoptosis by the low-affinity NGF receptor». *Science*, núm. 261, pàg. 345-348.
- RDEKE, M. J.; T. P. MISKO; C. HSU; L. A. HERZENBERG; E. M. SHOOTER (1987). «Gene transfer and molecular cloning of the rat nerve growth factor receptor». *Nature*, núm. 325, pàg. 593-597.
- REPRESA, J.; M. A. AVILA; C. MINER; F. GIRÁLDEZ; G. ROMERO; R. CLEMENTE; J. M. MATO; I. VARELA-NIETO (1991). «Glycosyl-phosphatidylinositol/inositol phosphoglycan: a signaling system for the low-affinity NGF receptor». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 88, pàg. 8016-8019.
- RODRÍGUEZ-TÉBAR, A.; G. DECHANT; Y. A. BARDE (1990). «Binding of brain-derived neurotrophic factor to the nerve growth factor receptor». *Neuron*, núm. 4, pàg. 487-492.
- RODRÍGUEZ-TÉBAR, A.; G. DECHANT; R. GÖTZ; Y. A. BARDE (1992). «Binding of neurotrophin-3 to its neuronal receptors and interactions with nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor». *EMBO J.*, núm. 11, pàg. 917-922.
- RODRÍGUEZ-TÉBAR, A.; P. L. JEFFREY; H. THOENEN; Y. A. BARDE (1989). «The survival of chick retinal ganglion cells in response to brain-derived neurotrophic factor depends on their embryonic age». *Dev. Biol.*, núm. 136, pàg. 296-303.
- ROSE, T. M.; G. BRUCE (1991). «Oncostatin M is a member of a cytokine family that includes leukemia-inhibitory factor, granulocyte colony-stimulating factor, and interleukin 6». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 88, pàg. 8641-8645.
- ROSENTHAL, A.; D. V. GOEDEL; T. NGUYEN; M. LEWIS; A. SHIH; G. R. LARAMEE; K. NIKOLICS; J. W. WINSLOW (1990). «Primary structure and biological activity of a novel human neurotrophic factor». *Neuron*, núm. 4, pàg. 767-773.
- ROSENTHAL, A.; D. GOEDEL; T. NGUYEN; E. MARTIN; L. E. BURTON; A. SHIH; G. R. LARAMEE; F. WURM; A. MASON; K. NIKOLICS; J. W. WINSLOW (1991). «Primary structure and biological activity of human brain-derived neurotrophic factor». *Endocrinology*, núm. 129, pàg. 1289-1294.
- ROTHSTEIN, J. D.; R. W. KUNCL (1995). «Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate-mediated motor neuron toxicity». *J. Neurochem.*, núm. 65, pàg. 643-651.
- RYAN, J. J.; E. PROCHOWNIK; C. A. GOTTLIEB; I. J. APEL; R. MERINO; G. NÚÑEZ; M. F. CLARKE (1994). «c-myc and bcl-2 modulate p53 function by altering p53 subcellular trafficking during the cell cycle». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 91, pàg. 5878-5882.
- RYDEN, M.; J. MURRAY-RUST; D. GLASS; L. L. ILAG; M. TRUPP; G. D. YANCOPOULOS; N. Q. McDONALD; C. F. IBÁÑEZ (1995). «Functional analysis of mutant neurotrophins deficient in low-affinity binding reveals a role for p75^{LNFR} in NT-4 signalling». *EMBO J.*, núm. 14, pàg. 1979-1990.
- SAADAT, S.; M. SENDTNER; H. ROHRER (1989). «Ciliary neurotrophic factor induces cholinergic differentiation of rat sympathetic neurons in culture». *J. Cell Biol.*, núm. 108, pàg. 1807-1816.
- SAJOVIC, P.; E. KOUVELAS; E. TRENKNER (1986). «Probable identity of NILE glycoprotein and the high-molecular-weight component of the L1 antigen». *J. Neurochem.*, núm. 47, pàg. 541-546.

- SALTIEL, A. R.; S. J. DECKER (1994). «Cellular mechanisms of signal transduction for neurotrophins». *BioEssays*, núm. 16, pàg. 405-411.
- SALTON, S. R. J.; D. J. FISCHBERG; K. DONG (1991). «Structure of the gene encoding VGF, a nervous system-specific mRNA that is rapidly and selectively induced by nerve growth factor in PC12 cells». *Mol. Cell. Biol.*, núm. 11, pàg. 2335-2349.
- SALTON, S. R. J.; C. RICHTER-LANDSBERG; L. A. GREENE; M. L. SHELANSKI (1983). «Nerve growth factor-inducible large external (NILE) glycoprotein: studies of a central and peripheral neuronal marker». *J. Neurosci.*, núm. 3, pàg. 441-454.
- SATO, T.; M. HANADA; S. BODRUG; S. IRIE; N. IWAMA; L. H. BOISE; C. G. THOMPSON; E. GOLEMIS; L. FONG; H. G. WANG; J. C. REED (1994). «Interactions among members of the Bcl-2 protein family analyzed with a yeast two-hybrid system». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 91, pàg. 9238-9242.
- SCHANEN-KING, C.; A. NEL; L. K. WILLIAMS; G. LANDRETH (1991). «Nerve growth factor stimulates the tyrosine phosphorylation of MAP kinase in PC12 cells». *Neuron*, núm. 6, pàg. 915-922.
- SEILHEIMER, B.; M. SCHACHNER (1987). «Regulation of neural cell adhesion molecule expression on cultured mouse Schwann cells by nerve growth factor». *EMBO J.*, núm. 6, pàg. 1611-1616.
- SENDTNER, M.; P. CARROLL; B. HOLTSMANN; R. A. HUGHES; H. THOENEN (1994). «Ciliary neurotrophic factor». *J. Neurobiol.*, núm. 25, pàg. 1436-1453.
- SENDTNER, M.; B. HOLTSMANN; R. KOLBECK; H. THOENEN; Y. A. BARDE (1992). «Brain-derived neurotrophic factor prevents the death of motoneurons in new born rats after nerve section». *Nature*, núm. 360, pàg. 753-755.
- SENDTNER, M.; G. W. KREUTZBERG; H. THOENEN (1990). «Ciliary neurotrophic factor prevents the degeneration of motor neurons after axotomy». *Nature*, núm. 345, pàg. 440-441.
- SHAN, B.; W. H. LEE (1994). «Deregulated expression of E2F-1 induces S-phase entry and leads to apoptosis». *Mol. Cell. Biol.*, núm. 14, pàg. 8166-8173.
- SHI, L.; W. K. NISHIOKA; J. TH NG; E. M. BRADBURY; D. W. LITCHFIELD; A. H. GREENBERG (1994). «Premature p34^{cd2} activation required for apoptosis». *Science*, núm. 263, pàg. 1143-1145.
- SHIMIZU, T.; P. M. O'CONNOR; K. W. KOHN; Y. POMMIER (1995). «Unscheduled activation of cyclin B1/Cdc2 kinase in human promyelocytic leukemia cell line HL60 cells undergoing apoptosis induced by DNA damage». *Cancer Res.*, núm. 55, pàg. 228-231.
- SKAPER, S. D.; S. VARON (1986). «Age-dependent control of dorsal root ganglion neuron survival by macromolecular and low-molecular-weight trophic agents and substratum-bound laminins». *Brain Res.*, núm. 389, pàg. 39-46.
- SMEYNE, R. J.; R. KLEIN; A. SCHAPP; L. K. LONG; S. BRYANT; A. LEWIN; S. A. LIRA; M. BARBACID. (1994). «Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene». *Nature*, núm. 368, pàg. 246-249.
- SNIDER, W. D.; E. M. JOHNSON, JR. (1989). «Neurotrophic molecules». *Ann. Neurol.*, núm. 26, pàg. 489-506.
- SOLTOFF, S.; S. J. RABIN; L. CANTLEY; D. R. KAPLAN (1992). «Nerve growth factor promotes the activation of phosphatidylinositol 3-kinase and its association with the *trk* tyrosine kinase». *J. Biol. Chem.*, núm. 267, pàg. 17472-17477.
- SONNENFELD, K.H.; D.N. ISHII (1985). «Fast and slow nerve growth factor binding sites in human neuroblastoma and rat pheochromocytoma cell lines. Relationship of sites to each other and to neurite formation». *J. Neurosci.*, núm. 5, pàg. 1717-1728.
- SOPPET, D.; E. ESCANDON; J. MARAGOS; D. S. MIDDLEMAS; S. W. REID; J. BLAIR; L. E. BURTON; B. R. STANTON; D. R. KAPLAN; T. HUNTER; K. NIKOLICS; L. F. PARADA (1991). «The neurotrophic factors brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 are ligands for the *trkB* tyrosine kinase receptor». *Cell*, núm. 65, pàg. 895-903.
- SQUIER, M. K. T.; A. C. K. MILLER; A. M. MALKINSON; J. J. COHEN (1994). «Calpain activation in apoptosis». *J. Cell. Physiol.*, núm. 159, pàg. 229-237.
- SQUINTO, S. P.; T. N. STITT; T. H. ALDRICH; S. DAVIS; S. M. BIANCO; C. RADZIEJEWSKI; D. J. GLASS; P. MASIAKOWSKI; M. E. FURTH; D. M. VALENZUELA; P. S. DiSTEFANO; G. D. YANCOPOULOS (1991). «*trkB* encodes a functional receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 but not nerve growth factor». *Cell*, núm. 65, pàg. 885-893.
- STAHL, N.; T. BOULTON; T. FARRUGELLA; N. Y. IP; S. DAVIS; B. WITTHUHN; F. QUELLE; O. SILVENNOINEN; G. BARBIERI; S. PELLEGRINI; J. IHLE; G. D. YANCOPOULOS (1994). «Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6 β receptor components». *Science*, núm. 263, pàg. 92-95.
- STAHL, N.; G. D. YANCOPOULOS (1993). «The alphas, betas, and kinases of cytokine receptor complexes». *Cell*, núm. 4, pàg. 587-590.
- STEPHENS, R. M.; D. M. LOEB; T. D. COPELAND; T. PAWSON; L. A. GREENE; D. R. KAPLAN (1994). «Trk receptors use redundant signal transduction pathways involving SHC and PLC-gamma1 to mediate NGF responses». *Neuron*, núm. 12, pàg. 691-705.
- STÖCKLI, K. A.; F. LOTTSPEICH; M. SENDTNER; P. MASIAKOWSKI; P. CARROLL; R. GOTZ; D. LINDHOLM; H. THOENEN (1989). «Molecular cloning, expression and regional distribution of rat ciliary neurotrophic factor». *Nature*, núm. 342, pàg. 920-923.
- STRASSER, A.; A. W. HARRIS; D. C. S. HUANG; P. H. KRAMMER; S. CORY (1995). «Bcl-2 and Fas/APO-1

- regulate distinct pathways to lymphocyte apoptosis». *EMBO J.*, núm. 14, pàg. 6136-6147.
- STROMBERG, I.; L. BJORKLUND; M. JOHANSSON; A. TOMAC; F. COLLINS; L. OLSON; B. HOFFER; C. HUMPEL (1993). «Glial cell line-derived neurotrophic factor is expressed in the developing but not adult striatum and stimulates developing dopamine neurons *in vivo*». *Exp. Neur.*, núm. 124, pàg. 401-412.
- SUEN, K. L.; X. R. BUSTELO; T. PAWSON; M. BARBACID (1993). «Molecular cloning of the mouse *grb2* gene: differential interaction of the Grb2 adaptor protein with epidermal growth factor and nerve growth factor receptors». *Mol. Cell. Biol.*, núm. 13, pàg. 5500-5512.
- SUTTER, A.; R. J. RIOPELLE; R. M. HARRIS-WARWICK; E. M. SHOOTER (1979). «Nerve growth factor receptors: characterization of two distinct classes of binding sites on chick embryo sensory ganglia cells». *J. Biol. Chem.*, núm. 254, pàg. 5972-5982.
- SYMONDS, H.; L. KRALL; L. REMINGTON; M. SÁENZ-ROBLES; S. LOWE; T. JACKS; T. VAN DYKE (1994). «p53-dependent apoptosis suppresses tumor growth and progression *in vivo*». *Cell*, núm. 78, pàg. 703-711.
- TAKAYAMA, S.; T. SATO; S. KRAJEWSKI; K. KOHEL; S. IRIE; J. A. MILLAN; J. C. REED (1995). «Cloning and functional analysis of BAG-1: A novel Bcl-2-binding protein with anti-cell death activity». *Cell*, núm. 80, pàg. 279-284.
- TANIUCHI, M.; H. B. CLARK; J. B. SCHWEITZER; E. M. JOHNSON, JR. (1988). «Expression of nerve growth factor receptors by Schwann cells of axotomized peripheral nerves: ultrastructural location, suppression by axonal contact, and binding properties». *J. Neurosci.*, núm. 8, pàg. 664-681.
- TAPLEY, P.; F. LAMBELLE; M. BARBACID (1992). «K252a is a selective inhibitor of the tyrosine protein kinase activity of the *trk* family of oncogenes and neurotrophin receptors». *Oncogene*, núm. 7, pàg. 371-381.
- THALER, C. D.; L. SUHR; N. Y. IP; D. M. KATZ (1994). «Leukemia inhibitory factor and neurotrophins support overlapping populations of rat nodose sensory neurons in culture». *Dev. Biol.*, núm. 161, pàg. 388-344.
- THOENEN, H. (1991). «The changing scene of neurotrophic factors». *Trends Neurosci.*, núm. 14, pàg. 165-170.
- THOENEN, H.; Y. A. BARDE (1980). «Physiology of nerve growth factor». *Physiol. Rev.*, núm. 60, pàg. 1284-1335.
- THOMPSON, M. A.; E. B. ZIFF (1989). «Structure of the gene encoding peripherin, an NGF-regulated neuronal-specific type III intermediate filament protein». *Neuron*, núm. 2, pàg. 1043-1053.
- TSAO, H.; J. M. ALETTA; L. A. GREENE (1990). «Nerve growth factor and fibroblast growth factor selectively activate a protein kinase that phosphorylates high molecular weight microtubule-associated proteins». *J. Biol. Chem.*, núm. 265, pàg. 15471-15480.
- TSOULFAS, P.; D. SOPPET; E. ESCANDON; L. TESSAROLLO; J. L. MENDOZA-RAMÍREZ; A. ROSENTHAL; K. NIKOLICS; L. F. PARADA (1993). «The rat *trkC* locus encodes multiple neurogenic receptors that exhibit differential response to neurotrophin-3 in PC12 cells». *Neuron*, núm. 10, pàg. 975-990.
- TSUJIMOTO, Y.; C. M. CROCE (1986). «Analysis of the structure, transcripts, and protein products of *bcl-2*, the gene involved in human follicular lymphoma». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 83, pàg. 5214-5218.
- VALENZUELA, D. M.; P. C. MAISONPIERRE; D. J. GLASS; E. ROJAS; L. NÚÑEZ; Y. KONG; D. R. GIES; T. N. STITT; N. Y. IP; G. D. YANCOPOULOS (1993). «Alternative forms of rat TrkC with different functional capabilities». *Neuron*, núm. 10, pàg. 963-974.
- VARON, S.; J. NOMURA; E. M. SHOOTER (1967a). «The isolation of the mouse nerve growth factor protein in a high molecular weight form». *Biochemistry*, núm. 6, pàg. 2202-2208.
- (1967b). «Subunit structure of a high molecular weight form of the nerve growth factor from mouse submaxillary gland». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 57, pàg. 1782-1789.
- VEIS, D. J.; C. M. SORENSON; J. R. SHUTTER; S. J. KORSMEYER (1993). «Bcl-2-deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys, and hypopigmented hair». *Cell*, núm. 75, pàg. 229-240.
- VENTIMIGLIA, R.; P. E. MATHER; B. E. JONES; R. M. LINDSAY (1995). «The neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4/5 promote survival and morphological and biochemical differentiation of striatal neurons *in vitro*». *Eur. J. Neurosci.*, núm. 7, pàg. 213-222.
- VERDI, J. M.; S. J. BIRREN; C. F. IBÁÑEZ; H. PERSSON; D. R. KAPLAN; M. BENEDETTI; M. V. CHAO; D. J. ANDERSON (1994b). «p75 (LNGFR) regulates Trk signal transduction and NGF-induced neuronal differentiation in MAH cells». *Neuron*, núm. 12, pàg. 733-745.
- VERDI, J. M.; N. Y. IP; G. D. YANCOPOULOS; D. J. ANDERSON (1994a). «Expression of *trk* in MAH cells lacking the p75 low-affinity nerve growth factor receptor is sufficient to permit nerve growth factor-induced differentiation to postmitotic neurons». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 91, pàg. 3949-3953.
- VETTER, M. L.; D. MARTIN-ZANCA; L. F. PARADA; J. M. BISHOP; D. R. KAPLAN (1991). «NGF rapidly stimulates tyrosine phosphorylation of phospholipase C-gamma1 by a kinase activity associated with the product of the *trk* proto-oncogene». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 88, pàg. 5650-5654.
- VINH, N. Q.; K. S. ERDMANN; R. HEUMANN (1994). «Cloning and sequence analysis of a cDNA encoding a novel truncated form of the chicken TrkB receptor». *Gene*, núm. 149, pàg. 383-384.

- WAGNER, A. J.; J. M. KOKONTIS; H. NISSIM (1994). «Myc-mediated apoptosis requires wild-type p53 in a manner independent of cell cycle arrest and the ability of p53 to induce p21^{waf1/cip1}». *Gene Develop.* núm. 8, pàg. 2817-2830.
- WANG, L.; M. MIURA; L. BERGERON; H. ZHU; J. YUAN (1994). «Ich-1, an Ice/ced-3 related gene, encodes both positive and negative regulators of programmed cell death». *Cell*, núm. 78, pàg. 739-750.
- WIDMER, H. R.; D. R. KAPLAN; S. J. RABIN; K. D. BECK; F. HEFTI; B. KNÜSEL (1993). «Rapid phosphorylation of phospholipase C gamma 1 by brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in cultures of embryonic rat cortical neurons». *J. Neurochem.*, núm. 60, pàg. 2111-2123.
- YAN, H.; J. SCHLESSINGER; M. V. CHAO (1991). «Chimeric NGF-EGF receptors define domains responsible for neural differentiation». *Science*, núm. 252, pàg. 561-563.
- YAN, Q.; J. L. ELLIOTT; C. MATHESON; J. SUN; L. ZHANG; X. MU; K. L. REX; W. D. SNIDER (1993). «Influences of neurotrophins on mammalian motoneurons *in vivo*». *J. Neurobiol.*, núm. 24, pàg. 1555-1577.
- YAN, Q.; J. L. ELLIOTT; W. D. SNIDER (1992). «Brain-derived neurotrophic factor rescues spinal motoneurons from axotomy-induced cell death». *Nature*, núm. 360, pàg. 753-755.
- YAN, Q.; C. MATHESON; O. T. LÓPEZ (1995). «*In vivo* neurotrophic effects of GDNF on neonatal and adult facial motor neurons». *Nature*, núm. 373, pàg. 341-344.
- YAN, Q.; C. MATHESON; O. T. LÓPEZ; J. A. MILLER (1994). «The biological responses of axotomized adult motoneurons to brain-derived neurotrophic factor». *J. Neurosci.*, núm. 14, pàg. 5281-5291.
- YANG, E.; J. ZHA; J. JOCKEL; L. H. BOISE; C. B. THOMPSON; S. J. KORSMEYER (1995). «Bad, a heterodimeric partner for Bcl-x_L and Bcl-2, displaces Bax and promotes cell death». *Cell*, núm. 80, pàg. 285-291.
- YIN, X. M.; Z. N. OLTVAI; S. J. KORSMEYER (1994). «BH1 and BH2 domains of Bcl-2 are required for inhibition of apoptosis and heterodimerization with Bax». *Nature*, núm. 369, pàg. 321-323.
- YUAN, J.; H. R. HORVITZ (1992). «The *Caenorhabditis elegans* cell death gene ced-4 encodes a novel protein and is expressed during the period of extensive programmed cell death». *Development*, núm. 116, pàg. 309-320.
- YUAN, J.; S. SHAHAM; S. LEDOUX; H. M. ELLIS; H. R. HORVITZ (1993). «The *C. elegans* cell death gene ced-3 encodes a protein similar to mammalian interleukin-1 β -converting enzyme». *Cell*, núm. 75, pàg. 641-652.
- ZHOU, J.; D. M. HOLTZMAN; R. I. WEINER; W. C. MOBLEY (1994). «Expression of TrkA confers neuron-like responsiveness to nerve growth factor on an immortalized hypothalamic cell line». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 91, pàg. 3824-3828.