

Las neurotrofinas

Miguel Asai Camacho*

Summary

Neurotrophic factors have been studied predominantly in both, their relation with survival and the differentiation of selective populations of neurons during embryonic development, and the maintenance of specific functions of those neurons in adulthood. During the last few years, a massive amount of experimental evidence has been accumulated, mainly in relation with the neurotrophins-induced increase in the microtubules and microfilaments polymerization rate; stimulation of the synthesis and secretion of several neurotransmitters and hormones; and in the activation of enzymes that play a central role in the control of cellular metabolism. In this review we describe a brief history of the so-called Nerve Growth Factor (NGF), from its discovery in the 50's to the most recent experimental reports, including all the neurotrophins discovered until now focussing in the neurotrophins physiological role during adulthood and stressing the importance of molecular protection mechanisms against neurodegenerative processes.

Key words: Neurotrophins, history, biochemistry, physiology.

Resumen

Los factores neurotróficos han sido estudiados principalmente en relación con sus funciones en la regulación de los mecanismos moleculares que permiten la supervivencia y diferenciación de poblaciones neuronales específicas durante el desarrollo embrionario. En los últimos años se ha encontrado un creciente número de evidencias experimentales que demuestran las aportaciones fisiológicas de las neurotrofinas a la vida adulta de la neurona, entre las cuales destacan su papel en la plasticidad neuronal, en el mantenimiento de la memoria, en la estimulación de la síntesis y en la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos, y como un mecanismo de protección neuronal ante el daño degenerativo, que incluye el restablecimiento de los axones y de las dendritas, y el mantenimiento de la homeostasis celular. En este trabajo se presentan desde el descubrimiento del Factor de Crecimiento Neuronal hasta los más recientes trabajos de investigación que incluyen todas las neurotrofinas conocidas hasta la fecha. Se hace hincapié en el papel que desempeñan las neurotrofinas con diversas patologías, con el propósito de ofrecer un espectro general de este creciente campo de investigación en la neurobiología contemporánea.

Palabras Clave: Neurotrofinas, historia, bioquímica, fisiología.

Introducción

"Estudiando la evolución de la retina y la de los centros nerviosos, nos hemos planteado muy a menudo

* Laboratorio de análisis químicos. División de Neurociencias, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370, México, D.F.

esta cuestión: ¿cuáles son las causas fisicoquímicas del crecimiento de las fibras nerviosas y del poder maravilloso que tienen las expansiones nerviosas, que provienen de elementos alejados para ponerse en contacto, sin errores ni rodeos, con determinados corpúsculos nerviosos mesodérmicos o epiteliales? Sin negar la importancia de las influencias mecánicas, creemos que se podrían admitir también condiciones análogas a las que entran en juego en el fenómeno llamado quimiotaxis o neurotropismo".

Santiago Ramón y Cajal.

La fisiología de los factores neurotróficos se encuentra relacionada con la regulación de los procesos de supervivencia y diferenciación de poblaciones neuronales específicas durante el desarrollo embrionario, en las funciones que contribuyen a mantener la homeostasis celular y en respuesta al daño que el tejido nervioso recibe por los procesos degenerativos (7,29). El amplio espectro fisiológico de las **neurotrofinas** [término acuñado para agrupar a los miembros de una familia de proteínas derivadas del Factor de Crecimiento Neuronal (NGF)] se encuentra determinado por su extensa distribución en el sistema nervioso central y periférico, y en las células no neurales, así como por la presencia de receptores específicos para cada neurotrofina (35). El NGF fue descubierto hace más de 40 años por Rita Levi-Montalcini y Stanley Cohen (27,28), y hasta la fecha es el arquetipo de los factores de crecimiento. El enorme y prometedor potencial que representa el estudio de las neurotrofinas en la neurobiología contemporánea tuvo sus orígenes a finales del siglo pasado con los estudios efectuados por Don Santiago Ramón y Cajal, quien elaboró la teoría neurotrópica. En los 30 años del presente siglo, Ross Hamilton comenzó a estudiar en la Universidad de Yale las interacciones entre las neuronas periféricas y sus órganos blanco durante el desarrollo embrionario de los anfibios. Hamilton demostró que el número de neuronas sensoriales que hay en la raíz dorsal del ganglio de los embriones de anfibios, puede aumentar al transplantarle la parte germinal de un miembro adicional. Por el contrario, la remoción del órgano blanco original produjo la disminución de las neuronas sensoriales e, inclusive, inhibió su crecimiento. Victor Hamburger trabajó en la Universidad de Washington con embriones de pollo en lugar de utilizar a los anfibios. Si bien esta preparación es más compleja, permitía un estudio experimental más detallado del sistema nervioso (22).

Hamburger injertó la porción germinal de un miembro en el embrión del pollo en estadios muy tempranos del desarrollo, y observó que el campo periférico modificado era innervado intensamente por fibras, tanto sensoriales como simpáticas. Elmer Bueker, que era alumno de Hamburger, modificó la estrategia experimental al transplantar diversos tumores de mamíferos (ratón) en lugar de la región germinal de los miembros (8). Los resultados demostraron que el tumor proveniente del sarcoma-180 (S-180), en particular era intensamente innervado por fibras sensoriales y simpáticas, pero que las fibras nerviosas no establecían sinapsis con el tumor. Beuker concluyó que mientras más activo era el campo periférico, más intensa era la innervación por las fibras nerviosas. Rita Levi-Montalcini y Victor Hamburger reexaminaron estos datos y encontraron que el tumor S-180 no sólo aumentaba el volumen de las fibras sensoriales, sino también de las simpáticas. La preparación de Montalcini mostró que la innervación de las fibras nerviosas alcanzaba sitios en el embrión de pollo que en condiciones control no tienen innervación sensorial, como las vísceras del embrión del pollo, llegando, inclusive, a obstruir la circulación de las venas y capilares (28). Estos experimentos mostraron que el crecimiento de las fibras sensoriales no estaba necesariamente relacionado con la actividad del campo periférico. Rita Levi-Montalcini sugirió que el tumor podía estar liberando una sustancia química que permitiera el crecimiento de las fibras nerviosas. Esta hipótesis fue corroborada por ella misma al diseccionar los ganglios sensoriales y simpáticos en un medio semi-sólido en ausencia y presencia del tumor S-180. La innervación de las fibras simpáticas en el tumor fue significativamente mayor al compararlo con la preparación control (27). En 1955, Stanley Cohen, bioquímico de la Universidad de Washington, se integró al grupo de Montalcini y Hamburger, y logró aislar y purificar, de las glándulas salivales del ratón, la proteína responsable de estimular el crecimiento de las fibras simpáticas, a la cual Cohen (13) llamó "Nerve Growth Factor" (NGF). La secuencia de aminoácidos de esta proteína no fue establecida si no hasta 1971, por R. Angeletti y R. Bradshaw (2). El NGF nativo es un complejo de 3 subunidades denominadas α, β, γ , con una estequiometría $\alpha_2\beta_2\gamma_2$. El componente activo es la subunidad β , la cual es un dímero o complejo de 2 cadenas idénticas de polipéptidos, cada una con un total de 118 aminoácidos y un peso molecular de 13,500 daltones. Hasta la fecha se han identificado 6 proteínas que forman la familia de las neurotrofinas (cuadro 1), y todas ellas poseen varias características comunes, como su peso molecular, la presencia de 3 enlaces disulfuro entre el aminoácido cisteína, y el carácter básico de las proteínas. En todas las especies analizadas se ha encontrado una homología mayor de 50 % en la secuencia de aminoácidos de las neurotrofinas (19).

Fisiología del NGF

Los primeros estudios sobre la fisiología del NGF comenzaron al obtenerse sus anticuerpos, los cuales, al inyectarse en los ratones recién nacidos y después

CUADRO 1
Neurotrofinas

		Citas
NGF	(Nerve Growth Factor) descubierto por Rita Levi-Montalcini en 1953	(28)
BDNF	(Brain Derived Nerve Factor) descubierto por Yves-Barde en 1982. La clonación del gen porcino que codifica para el BDNF fue realizado por J. Leinbrook en 1989	(3,26)
NT-3	(HDNF) Descubierto en el hipotálamo por P. Ernfoms en 1990	(15)
NT-4	Descubierto en el <i>Xenopus leavis</i> por F. Hallböök en 1991	(21)
NT-5	Descubierto en el cerebro de los mamíferos por L. Berkemeir en 1991. Por el momento se considera que la NT-4 y NT-5 son las mismas proteínas que se expresan en especies diferentes, por lo tanto se ha determinado en la nomenclatura denominarlas NT-4/5	(5)
NT-6	Descubierto por R. Gotz en el teleosteo <i>Xiphophorus</i> en 1994	(19)

de un mes de tratamiento, arrojaron los siguientes resultados (28): al ser comparadas con el grupo control se encontró que: a) el tamaño y el volumen de las fibras simpáticas eran muy reducidos, b) el resto de los órganos no estaba afectado, c) este hallazgo podía constituir un buen modelo para estudiar las consecuencias de la falta de innervación simpática y d) el efecto se revertía totalmente al inyectarle a los ratones, por vía intraventricular, 10 μg de NGF. Estos resultados llevaron a la conclusión de que el NGF era esencial en los mamíferos para la supervivencia y desarrollo de las fibras simpáticas y sensoriales del SNP. Sin embargo, también sirve para guiar a las fibras nerviosas a establecer sinapsis con sus células blanco.

Como factores tróficos

La formación de los circuitos neuronales puede deberse a la participación de factores genéticos pre-determinados en las neuronas, y a factores extrínsecos. El primer investigador que estudió esta hipótesis fue Don Santiago Ramón y Cajal, quien escribió "los tejidos periféricos pueden liberar substancias químicas que sirven como guía a las fibras nerviosas para realizar sus conexiones nerviosas en forma correcta", a lo que llamó quimiotaxis o teoría neurotrópica (1). En esa época, la teoría de Cajal fue desechada por no tener el sustento experimental que la apoyara, ni la tecnología para demostrarlo. Tuvieron que transcurrir más de 80 años para que los experimentos realizados por Campenot (9) y Gundersen (19), demostraran que la hipótesis del Cajal era correcta. Los autores indicaron que los axones pueden ser guiados hacia los espacios en los cuales se encuentra la NGF, y que los axones de la raíz dorsal del pollo pueden alterar rápi-

damente (entre 9 a 21 min) la dirección de su crecimiento en respuesta a un gradiente extracelular del NGF.

La formación de las sinapsis y el control de la homeostasis

El tejido periférico libera al NGF, por lo cual las neuronas orientan la dirección de su crecimiento y establecen sinapsis con sus órganos blanco. Una vez establecida la sinapsis, las neuronas, para poder sobrevivir, necesitan interactuar con el NGF a través de sus receptores específicos, localizados en la membrana plasmática. El resultado de esta interacción son los múltiples efectos que se producen por la acción de los segundos mensajeros. Por otro lado, la neurona tiende a capturar al NGF y transportarlo por el axón en sentido contrario (transporte retrógrado). El NGF le permite a la célula conocer el ambiente del medio extracelular, por lo que puede promover la polimerización de los microtúbulos y de los microfilamentos, que son elementos esenciales para el crecimiento de los axones y de las dendritas. En los estadios avanzados del desarrollo, o una vez que éste ha concluido, las neuronas sensoriales y simpáticas se independizan del NGF o de cualquier otra neurotrofina (cuadro 2). Sin embargo, en la vida adulta de la neurona, las neurotrofinas estimulan la actividad de algunas enzimas que intervienen en la síntesis de los transmisores, como la acetilcolina, la dopamina y los neuropéptidos (29,35), y en los mecanismos de secreción de los neurotransmisores (6,23,33). En las interacciones entre el órgano blanco y la fibra nerviosa no todas las neuronas responden a la misma neurotrofina. El efecto parece ser específico, dependiendo de la región cerebral estudiada, de la neurotrofina y de la presencia de su receptor, por lo que algunas neuronas sensoriales responden principalmente al BDNF, mientras que el NT-3 promueve la supervivencia de las neuronas de la raíz dorsal del ganglio y de las neuronas del trigémino en los nú-

CUADRO 2
Células blanco de las neurotrofinas

<i>Células derivadas de la cresta neural</i>
Simpatoadrenales
Neuronas simpáticas largas
Neuronas simpáticas cortas
Células de los paraganglios (carotídeas y abdominales)
Células SIF (small intensely fluorescent)
Células cromafines
Normales
Neoplásicas
Neuronas Sensoriales
Sistema Nervioso Central
Neuronas colinérgicas: cuerpo estriado, <i>septum</i> , núcleo diagonal de la banda de Broca, Sistema límbico.
Neuronas adrenérgicas, indolaminérgicas y peptidérgicas.
Células de origen no neural
Células plasmáticas (mastocitos).

cleos mesencefálicos. Desafortunadamente, con excepción del NGF, son muy escasos los datos que se tienen acerca de la fisiología, la bioquímica y la farmacología de las neurotrofinas, tanto en condiciones control como en la patología.

Los receptores de las neurotrofinas

La respuesta fisiológica de las neurotrofinas está mediada por los receptores específicos de cada una de ellas (cuadro 3). Hay 2 tipos de receptores ubicados en la membrana plasmática. El primer tipo pertenece al receptor **p75**, el cual fue el primero en ser clonado. Su peso molecular oscila entre los 75 y los 80 kDa (de ahí su nomenclatura de p75). Este receptor tiene baja afinidad con el NGF, el BDNF y el NT-3, y se expresa, principalmente, en los fibroblastos. El segundo grupo de receptores pertenece a la familia de los protooncogenes **Trk** y son del tipo de las tirosinas-quinasas. Tomando en cuenta un cierto grado de unión cruzada, se considera que la siguiente relación es la que representa una mayor selectividad y afinidad por su ligando (10,30,32); el **TrkA** une al NGF, el **TrkB** une al BDNF y el NT-4/5 y el **TrkC** unen al NT-3. En las células de los mamíferos no se ha encontrado cual es el receptor de la última neurotrofina descubierta, el NT-6, que lo pueda unir con mayor afinidad.

Función en los procesos neurodegenerativos

El interés en estudiar la posible relación que hay entre las neurotrofinas y los procesos neurodegenerativos se debe a razones clínicas y potencialmente terapéuticas. La administración exógena del NGF al cerebro del ratón, es capaz de inhibir y de retrasar la muerte neuronal producida por la axotomía de los ganglios sensoriales y simpáticos (25). El hipocampo y la neocorteza tienen receptores para el NGF, y su proce-

CUADRO 3
Funciones descritas para los receptores de las neurotrofinas

Receptor	Función
Receptores del tipo Trk	Internalización del ligando Crecimiento axónico Fosforilación del aminoácido tirosina, y de la activación de la fosfolipasa C- γ y de la cinasa del 3'-fosfatidilinositol Supervivencia de las células neuronales Proliferación celular
Receptor p75	Incremento en la afinidad en el sitio de unión para el NGF Modular la actividad de la Trk-tirosina cinasa Transporte retrógrado de las neurotrofinas Hidrólisis de la esfingomielina Muerte celular programada Migración celular Invasividad de las células del melanoma

so de captura y el transporte retrógrado de la neurotrofina es muy activo. Además se ha informado que hay una gran concentración de NGF, así como del ARNm que lo produce. Todos los parámetros mencionados pueden aumentar su actividad significativamente al producirse lesiones en el *septum* (estructura de la cual el hipocampo y la neocorteza reciben conexiones de tipo colinérgico). La administración de NGF por vía intracerebral, en la rata sometida a una axotomía en la vía septo-hipocámpica, no sólo inhibe la degeneración de las neuronas colinérgicas, sino que promueve la supervivencia después de la axotomía (25). Es importante destacar que la concentración de los factores tróficos, así como la de sus ARNm, aumenta considerablemente ante el daño neurodegenerativo (la liberación de los mismos en la patología aún no ha sido establecida). La lesión electrolítica en el hipocampo, que produce convulsiones, aumenta entre 22 y 28 veces el contenido del ARNm que codifica para el NGF. Se encontraron resultados similares para el NGF y el BDNF tanto con la administración de pilocarpina como durante el *kindling* eléctrico amigdalino (14,17). El proceso epiléptico (4,18), la hipoglicemia (11), la isquemia (24) y los procesos inflamatorios (12), tienen un común denominador: estimular poderosamente la producción de neurotrofinas. Esta respuesta es rápida y de tipo transitorio, ya que las concentraciones retornan paulatinamente a los valores semejantes al control después de terminado el estímulo. Es importante destacar que si bien la respuesta general ante el daño celular es la de aumentar la biosíntesis y la actividad de las neurotrofinas, tales propiedades son selectivas. El NGF, el NT-5 y el BDNF parecen proteger específicamente al cerebro del daño producido por la hipoxia química (24). Después de la lesión unilateral de la corteza cerebral de la rata, se produce un incremento significativo en la expresión del ARNm que produce al BDNF, pero no así de la NT-3 (36). Por otro lado, Ernforms (16) indicó que el NT-3 previene con mayor eficacia la muerte de las neuronas sensoriales durante su etapa proliferativa en la neurogénesis. Se ha sugerido que el aumento súbito de la concentración de neurotrofinas puede involucrar diversas respuestas genómicas, como la expresión de los genes de respuesta inmediata (*c-fos*, *c-jun*), los cuales producen factores que activan la transcripción del ADN (7).

La relevancia fisiológica de la liberación de las neurotrofinas en el proceso neurodegenerativo, puede estar relacionada con su participación en el proceso de restauración del árbol dendrítico y del axón, cuya

morfología y fisiología se altera en los procesos degenerativos (31). Christine Gall (18) demostró que en los procesos epilépticos, la producción del ARNm de la NGF estimula la formación de los axones y del árbol dendrítico en el cerebro de la rata. Este mecanismo puede estar mediado por la capacidad que tienen las neurotrofinas para estimular la polimerización de los microtúbulos y microfilamentos, que son componentes del citoesqueleto e indispensables para la formación, conservación y restauración de las dendritas y de los axones.

Conclusiones

La fisiología de las neurotrofinas se ha estudiado intensamente, principalmente en los procesos de diferenciación celular durante el desarrollo embrionario y como factores tróficos. Hasta la fecha, el NGF es el arquetipo de los factores tróficos, y constituye, sin lugar a dudas, la proteína mejor estudiada y caracterizada de esta familia de proteínas. Sin embargo, en los últimos años, y gracias a la poderosa herramienta que representa la tecnología del ADN recombinante, se han descubierto, clonado y secuenciado nuevas proteínas, lo cual ha permitido descubrir con mayor facilidad y rapidez el posible papel que desempeñan en la fisiología. Estas proteínas guardan semejanzas bioquímicas y fisiológicas relevantes que permiten agruparlas en una nueva familia de las neurotrofinas. Es importante destacar que existe una verdadera explosión de datos experimentales que se concentran en el estudio de las propiedades de las neurotrofinas en la vida adulta de la neurona, las cuales tienen como función principal la de mantener la homeostasis celular durante el daño neurodegenerativo, ya sea estimulando la polimerización de microtúbulos y microfilamentos, regulando la liberación de hormonas y neurotransmisores o incrementando la actividad de diversas enzimas que son piezas clave en el control del metabolismo celular. Esta creciente rama de la neurobiología ofrece nuevas y mejores perspectivas, tanto clínicas como terapéuticas, para poder abordar los mecanismos moleculares de la neurona para contrarrestar el daño causado por los procesos degenerativos.

Agradecimientos

El presente trabajo fue parcialmente financiado por el CONACyT en el proyecto clave: 3236P-M9607 a Miguel Asai.

REFERENCIAS

1. ALVAREZ-LEEFMANS FJ: *Las Neuronas de Don Santiago. Santiago Ramón y Cajal*. Ed. Pangea. México, 1994.
2. ANGELETTI RH, BRADSHAW R: Nerve growth factor from mouse submaxillary gland: amino acid sequence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 68: 2417-2420, 1971.
3. BARDE YA, EDGAR D, THOENEN H: Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*, 1:549-553, 1982.
4. BENGZON J, DODERSTROM S, KODAI A Z, KODAI A M, ERNFORS P: Widespread increase of nerve growth factor protein in the rat forebrain after kindling-induced seizures. *Brain Res*, 587:338-342, 1992.
5. BERKEMEIER LR, WINSLOW JW, KAPLAN DR: Neurotrophin-5: a novel neurotrophic factor that activates trkA and trkB. *Neuron*, 7: 857-866, 1991.
6. BLOCH LA, THOENEN H: Characterization of nerve growth factor (NGF) release from hippocampal neurons:

- Evidence for a constitutive and unconventional sodium-dependent regulated pathway. *Eur J Neurosci*, 7:1220-1228, 1995.
7. BOTHWELL M: Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Ann Rev Neuroscience*, 18:223-253, 1995.
 8. BUEKER HR: Implantation of tumors in the hind limb field of the embryonic chick and the developmental response of the lumbosacral nervous system. *Anat Rec*, 102:369-389, 1948.
 9. CAMPENOT RB: Regeneration of neurites in long-termocultures of sympathetic neurons deprived of nerve growth factor. *Science*, 214: 579-581, 1981.
 10. CHAO MV, HEMPSTEAD BL: p75 and Trk: a two-receptor system. *TINS*, 18:321-326, 1995.
 11. CHENG B, MATTSON MP: NGF and β FGF protect hippocampal and human cortical neurons against hypoglycemic damage by stabilizing calcium homeostasis. *Neuron*, 7:1031-1041, 1991.
 12. CHO H-J, PARK E-H, BAE MA, KIM JK: Expression of mRNAs for preprotachykinin and nerve growth factor receptors in the dorsal root ganglion following peripheral inflammation. *Brain Res*, 716:197-201, 1996.
 13. COHEN S: Purification of a nerve-growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neurocytotoxic antiserum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 46: 302-311, 1960.
 14. ERNFORS P, BENGZON J, KOKAIA Z, PERSSON H, LINDVALL O: Increased levels of messenger RNAs for neurotrophic factors in the brain during kindling epileptogenesis. *Neuron*, 7:165-176, 1991.
 15. ERNFORS P, IBAÑEZ C, EBENDAL F, OLSON L, PERSSON H: Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor:developmental and topographical expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:5454-5458, 1990a.
 16. ERNFORS P, ELSHAMY WM: A local action of neurotrophin-3 prevents the death of proliferating sensory neuron precursor cells. *Neuron*, 16:963-972, 1996.
 17. GALL C, ISACKSON PJ: Limbic seizures increase neuronal production of messenger RNA for nerve growth factor. *Science*, 245:758-761, 1989.
 18. GALL C, MURRAY K, ISACKSON PJ: Kainic acid-induced seizures stimulate increased expression of nerve growth factor mRNA in rat hippocampus. *Mol Brain Res*, 9:113-123, 1991.
 19. GOTZ R, KOSTER R, WINKLER C, RAUYLF F: Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. *Nature*, 372:266-269, 1994.
 20. GUNDERSEN RW, BARRETT JN: Neuronal chemotaxis: Chick dorsal-root axons turn toward high concentrations of nerve growth factor. *Science*, 206:1079-1080, 1979.
 21. HALLBOOK F, IBAÑEZ C, PERSSON H: Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. *Neuron*, 6:2155-2162, 1991.
 22. HAMBURGER V: Proliferation, differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions. *J Exp Zool*, 111:457-501, 1949.
 23. JOVANOCI J, BENFENATI F, STOW Y, SIHIRA T, SANGHEERA J, PELECH S, GREENGARD P, CZERNIK A: Neurotrophins stimulate phosphorylation of synapsin I by MAP kinase and regulate synapsin I-actin interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:3679-3683, 1996.
 24. KIRSCHNER PB, JENKINS BG, SCHULZ JB, FINKELSTEIN SP, MATTHEWS RT, ROSEN BR, BEAL MF: NGF, BDNF, and NT-5, but not NT-3 protect against MPP (+) toxicity and oxidative stress in neonatal animals. *Brain Res*, 713:178-185, 1996.
 25. KROMER LF: Nerve growth factor treatment after brain injury prevents neuronal death. *Science*, 235:214-216, 1987.
 26. LEIBROK J, LOTTSPEICH F, HOHN A, HOFER M: Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature*, 341:149-152, 1989.
 27. LEVI-MONTALCINI R: The nerve growth factor, *Sci Am*, 240:44-53, 1979.
 28. LEVI-MONTALCINI R: The nerve growth factor 35 years later. *Science*, 237:1154-1162, 1987.
 29. LEWIN GR, BARDE YA: Physiology of the neurotrophins. *Ann Rev Neuroscience*, 19:289-317, 1996.
 30. LINDSAY R, WIEGAND S, ALTAR A, DISTEFANO P: Neurotrophic factors: from molecule to man. *TINS*, 17:182-190, 1994.
 31. MATTSON MP: Neurotransmitters in the regulation of neuronal cytoarchitecture. *Brain Res Rev*, 13:179-212, 1988.
 32. MEAKIN S, SHOOTER E: The nerve growth factor family of receptors. *TINS*, 15:323-331, 1992.
 33. ROBACK JD, MARSH N, DOWNEN M, PALFREY H, WAINER B: BDNF-activated signal transduction in rat cortical glial cells. *Eur J Neurosci*, 7:849-862, 1995.
 34. SHIGENO T, MIMA T, TAKAKURA K: Amelioration of delayed neuronal death in the hippocampus by nerve growth factor. *J Neurosci*, 11:2914-2919, 1991.
 35. THOENEN H: Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 270:593-598, 1995.
 36. YANG K, PEREZPOLO JR, MU XS, YAN HQ, XUE JJ, IWAMOTO Y, HAYES RL: Increased expression of brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 mRNA in rat brain after cortical impact injury. *J Neurosci Res*, 44:157-164, 1996.