



# Trabajo Fin de Grado

## **RECEPTOR DE NEUROTROFINAS p75; PAPEL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. UNA OPORTUNIDAD TERAPÉUTICA.**

p75 NEUROTROPHIN RECEPTOR; ROLE IN ALZHEIMER'S DISEASE. A THERAPEUTIC OPPORTUNITY.

---

Autora:

María Isabel Sarmiento Benito

Directora:

Dra. Eva Monleón Moscardó

Departamento:

Anatomía e Histología Humanas

Facultad de Medicina / Universidad de Zaragoza 2016

## ÍNDICE.

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	3
2. ABSTRACT AND KEYWORDS.....	4
3. LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
4. INTRODUCCIÓN.....	7
- 4.1. Neurotrofinas.....	10
- 4.1.1. Receptores .....	11
- 4.1.2. Vías de señalización.....	12
- 4.1.3. Funciones de neurotrofinas.....	14
- 4.1.4. Receptor de neurotrofinas p75.....	16
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
6. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	20
- 6.1 p75NTR en la Enfermedad de Alzheimer.....	22
7. CONCLUSIONES.....	27
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28



## 1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.

### RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia y es una pandemia que afecta a más del 5% de la población mundial. Los mecanismos fisiopatológicos de producción de esta enfermedad siguen siendo hoy día objeto de controversia y de constante estudio. Los fármacos con los que se cuenta actualmente reducen y mejoran las manifestaciones clínicas de la enfermedad pero no existe ningún tratamiento que sea curativo para la enfermedad de Alzheimer. Es por este motivo por el que se sigue investigando sobre las posibles terapias para acabar con esta enfermedad neurodegenerativa tan devastadora. El primer factor de crecimiento nervioso fue descubierto a principios de los años cincuenta por Rita Levi-Montalcini precursora en este campo de la Neurobiología.

Desde este hallazgo se ha mantenido una investigación incesante sobre los fenómenos presentes en algunas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, que están regulados por las neurotrofinas y sus receptores. La familia de las neurotrofinas son moléculas proteicas consideradas cruciales para el desarrollo y mantenimiento del sistema nervioso. En el sistema nervioso adulto se requieren cantidades de neurotrofinas de manera continua para mantener y regular la diferenciación, morfología y supervivencia neuronal y controlar la función sináptica y plasticidad neuronal. Estos factores neurotróficos ejercen sus efectos a través de receptores como los tirosin quinasa de alta afinidad y el receptor p75 de baja afinidad. La unión de la neurotrofinas con sus receptores tirosin quinasa produce la activación de las vías de señalización intracelular participando en un serie de funciones implicadas en el desarrollo y mantenimiento del sistema nervioso.

El receptor de neurotrofinas p75 participa en una amplia gama de respuestas celulares como la supervivencia celular, el crecimiento de neuritas, la parada del ciclo celular y la apoptosis. En varios estudios que se detallaran en esta revisión se ha demostrado que las vías endógenas de señalización de p75NTR juegan un papel clave en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

### PALABRAS CLAVE

Neurotrofinas, pro-neurotrofinas, receptor de neurotrofinas p75, receptor Trk, diana terapéutica, enfermedad de Alzheimer, proteína  $\beta$ -amiloide, apoptosis.



## 2. ABSTRACT AND KEYWORDS

### ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most common form of dementia and is a pandemic affecting more than 5% of the world population. The pathophysiological mechanisms of production of this disease remain controversial today and constant study. The drugs that currently exist reduce and improve the clinical manifestations of the disease but there is no curative treatment for Alzheimer's disease. It is for this reason that further research on possible therapies to end this devastating neurodegenerative disease.

The first nerve growth factor was discovered in the early fifties by Rita Levi-Montalcini pioneer in this field of neurobiology.

Since this finding has remained an incessant research on the phenomena present in some neurodegenerative diseases like Alzheimer's, which are regulated by the neurotrophins and their receptors. The family of neurotrophins protein molecules are considered crucial for the development and maintenance of the nervous system. In the adult nervous system amounts of neurotrophins are required continuously to maintain and regulate differentiation, morphology and control neuronal survival and synaptic function and neuronal plasticity. These neurotrophic factors exert their effects via receptors as tyrosine kinase high affinity and low affinity receptor p75. Binding of neurotrophins with their receptor tyrosine kinase causes the activation of intracellular signaling pathways involved in a number of functions involved in the development and maintenance of the nervous system.

p75 neurotrophin receptor participates in a wide range of cellular responses as cell survival, neurite outgrowth, the cell cycle arrest and apoptosis. In several studies detailing in this review it has been shown that endogenous p75NTR signaling pathways play a key role in the pathogenesis of Alzheimer's disease.

### KEYWORDS

Neurotrophins, pro-neurotrophins, p75 neurotrophin receptor, Trk receptor, therapeutic target, Alzheimer's disease,  $\beta$ -amyloid protein, apoptosis.



### 3. LISTA DE ABREVIATURAS.

AP= anatomía patológica.

Akt= proteína quinasa.

ABPP<sup>L/S</sup>= modelo de ratón transgénico que sobreexpresa la proteína precursora de beta-amiloide

BDNF= factor neurotrófico derivado del cerebro.

Ca<sup>2+</sup>= calcio.

DAG= dialcilglicerol.

EA= enfermedad de Alzheimer.

END= enfermedades neurodegenerativas.

ERK= proteína quinasa regulada por señales extracelulares.

IP3= inositoltrifosfato.

GABA= ácido gama-amino butírico.

GAB1= proteína de anclaje.

Grb2= proteína de unión a receptores de factores de crecimiento.

GTPasa= guanosina trifosfatasa.

JNK= Jun-terminal kinasa.

MAG= glicoproteína asociada a la mielina.

MAGE= proteína del antígeno del melanoma. NADE (proteína ejecutora de muerte

MAPK= proteínas quinasas activadas por mitógenos.

MEK= proteína quinasa activada por mitógenos.

NADE = proteína ejecutora de muerte.

NADPH= nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa.

NF-kB= factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

NGF= factor de crecimiento nervioso.

NMDA= N-Metil-D-Aspartato.

NRIF= factor de interacción del receptor de neurotrofinas.

NT= neurotrofina.

PKC= proteína quinasa.

p75NTR= receptor para neurotrofinas p75.

Raf= proteína G con actividad reguladora.



Ras= proteína G con actividad reguladora.

RhoA= proteína que regula el citoesqueleto.

SC1= factor de célula de Schwan.

Shc= proteína adaptadora.

SN= sistema nervioso.

SNC= sistema nervioso central.

SNP= sistema nervioso periférico.

SOS= proteína con actividad intercambiadora de GTP.

TRAF6= factor de necrosis tumoral del receptor asociado.

TNF= factor de necrosis tumoral.

Trk= receptor tirosin quinasa.



## 4. INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades neurodegenerativas (END) son trastornos neurológicos muy complejos, que llevan varias décadas sometidos a una continua investigación, tanto para conocer más sobre su etiología y mecanismos patogénicos como para descubrir nuevas alternativas terapéuticas. Las END tienen en común que son de curso crónico y que se produce una pérdida de grupos de neuronas característico; en la enfermedad de Parkinson hay una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra [1], en la enfermedad de Alzheimer (EA) la degeneración la sufren neuronas colinérgicas [2], serotoninérgicas y corticales, en la enfermedad de Huntington se produce la muerte de células neuronales gabaérgicas [3], en la enfermedad lateral amiotrófica son neuronas motoras de la médula espinal, corteza y tronco cerebral las que mueren y degeneran [4].

Las neurotrofinas o también denominadas factores neurotróficos son una familia de moléculas proteicas que controlan diversos aspectos relacionados con el desarrollo, la función y la supervivencia de las neuronas en el sistema nervioso central (SNC) y en el periférico (SNP) [5]. El interés por las relaciones tróficas entre las neuronas embrionarias y los tejidos inervados por éstas surgió a manos de Viktor Hamburger de la Universidad Washington de San Luis, Missouri (Estados Unidos) en el año 1934. Este científico demostró que la extirpación del primordio del ala de pollo durante las etapas iniciales de su desarrollo embrionario supone la eliminación de un alto número de neuronas en los ganglios que inervan el ala, un ejemplo clásico de muerte celular programada, concepto desconocido hasta el momento.

En el año 1947 Hamburger invitó a **Rita Levi-Montalcini** a colaborar con él en sus laboratorios de la Universidad de Washington. Para entonces se creía que los tejidos diana activaban de algún modo a los ganglios sensoriales para que produjeran un número determinado de neuronas. Rita Levi-Montalcini tras varios años de trabajo demostró que estas conclusiones eran erróneas. Sus investigaciones basadas en la extirpación de primordio alar de pollo dejaron patente que se producía un aumento de muerte neuronal en los ganglios inervadores, mostrando que la piel producía factores neurotróficos en cantidades limitadas. También se observó que áreas de inervación como el tronco producen menos factores neurotróficos que el primordio del ala donde se encuentran en mayor número por lo que favorecen la supervivencia de un alto porcentaje de neuronas [6]. Así nació la “teoría trófica que propone que durante el desarrollo del SN se produce una generación de neuronas en elevadas cantidades, incluso mayores de lo necesario que deben



competir por factores tróficos producidos en cantidades limitadas por las áreas de inervación: la neuronas que consigan unirse a estos factores sobrevivirán y las neuronas que no consigan este objetivo morirán mediante el proceso de muerte celular programada [7]. Este mecanismo retrógrado no es el único por el que las neuronas reciben factores neurotróficos, sino que existen otras rutas por las cuáles las neurotrofinas influyen sobre la supervivencia neuronal [8], como se muestra en la (Figura1).

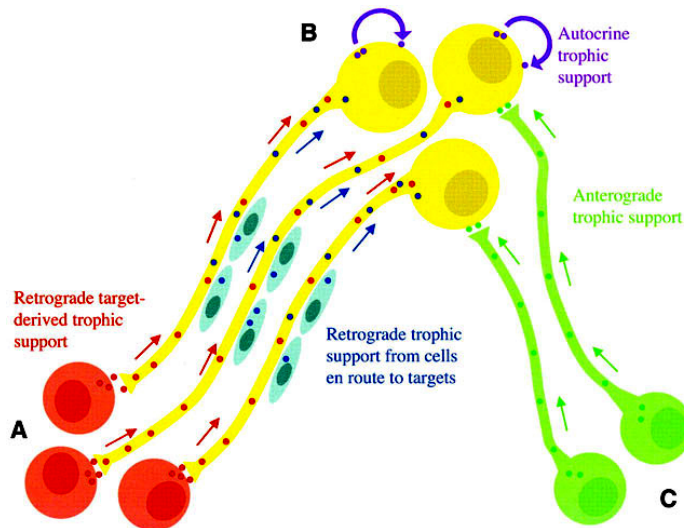


Figura 1. “Ilustración a modo de esquema de las rutas por las que las neuronas reciben a las neurotrofinas”  
.Fuente: [9].

A,B y C son tres grupos de neuronas interconectadas. El grupo B obtiene neurotrofinas de cuatro fuentes: a partir de las células o neuronas diana del grupo A que secretan neurotrofinas (puntos rojos) que se unen a los receptores en los axones de las neuronas B se internalizan y por medio de un mecanismo retrógrado (flechas rojas) se transportan a los cuerpos de las neuronas del grupo B. Por otra parte obtienen factores neurotróficos de las células gliales que están en conexión con los axones de B (puntos azules) y son transportados de forma retrógrada (flechas azules) hacia los cuerpos neuronales del grupo B. Otras neurotrofinas se sintetizan en los cuerpos celulares de neuronas del grupo C (puntos verdes) y se transportan de forma anterógrada a lo largo de los axones de estas neuronas (flechas verdes) para ser liberadas en sus terminales y se unen a los receptores de los cuerpos neuronales o dendritas de las neuronas del grupo B a través de un mecanismo autocrino (color morado).

La teoría del factor neurotrófico llevó a otros científicos como Elmer Bueker a realizar investigaciones sobre el tema. Experimentos basados en el trasplante de células tumorales de un sarcoma de ratón a un embrión de pollo dieron como resultado el crecimiento excesivo de fibras neuronales procedentes de ganglios sensoriales, así como su engrosamiento. Rita Levi-Montalcini confirmó estos resultados llegando a la conclusión de que las células tumorales debían liberar un factor soluble que inhibía la muerte neuronal. El desarrollo de estudios posteriores se centró en buscar métodos de identificación de este factor de crecimiento nervioso, que se conocería como factor de crecimiento nervioso (NGF). Sobre los años





cincuenta Rita Levi-Montalcini trabajó en los laboratorios de Carlos Chagas en la Universidad de Río de Janeiro junto con Hertha Meyer que había creado unidades de cultivos celulares de tejidos *in vitro*. Estos cultivos permitieron demostrar el efecto del NFG sobre los ganglios sensoriales. A su vez Stanley Cohen trabajaba en los laboratorios de Viktor Hamburger con la hipótesis de que el NGF era un ácido nucleico. Allí realizó experimentos con veneno de serpiente con la intención de observar si las fibras nerviosas se degradaban al contacto con el veneno, pero ocurrió lo contrario, se produjo un crecimiento desmesurado de estas, concluyendo que el veneno de la serpiente mocasín era una fuente de NGF. Stanley Cohen identificó el NGF como una proteína en glándulas submaxilares de ratón [10].

El NGF fue el primer factor neurotrófico descrito en la historia, caracterizado por los premio Nobel de medicina (1986) Rita Levi-Montalcini y Stanley Cohen en la Universidad de Washington en San Luis, en los Estados Unidos [6]. A partir de la identificación de estas dos fuentes naturales de NGF en el veneno de serpiente y en la glándula submaxilar de ratón se permitió identificar a sus receptores de membrana. Se utilizó NGF marcado con Iodo125 lo que ayudó a conocer la estructura bioquímica de los diferentes receptores, unos de alta afinidad y otros de baja afinidad [10].

En el año 1986 Moses Chao de la Universidad de Cornell junto con Eric Shooter de la Universidad de Stanford lograron identificar a una glicoproteína de membrana que tenía la capacidad de unirse a NFG, se denominó receptor p75 de baja afinidad para NFG.

Investigaciones posteriores realizadas por Alfredo Rodríguez Tébar en el Instituto Max Planck de Psiquiatría mostraron que p75 se unía por igual a otros factores neurotróficos, adquiriendo su denominación actual como receptor de neurotrofinas p75 (p75NTR) [6].

En 1991 se descubrieron los receptores tirosin quinasa (Trk) por los investigadores Rudiger Klein, y David Kaplan en Estados Unidos como productos del protooncogen *Trk* y se observó que se comportaban como receptores capaces de unirse a NGF y ser activados por esta neurotrofina. A este receptor lo denominaron TrkA y fue clave para la comprensión de la función neurotrófica de NGF. Hoy día se conoce que la coexpresión de TrkA y p75NTR actúan produciendo un incremento en la unión de TrkA/NGF [6].

En 1989 Yves Alain Barde del instituto Max Planck de Psiquiatría después de años de trabajo descubrió el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en cerebros de cerdo, el segundo miembro proteico de la familia de las denominadas hoy día neurotrofinas.

Posteriormente se aislaron otros miembros de la familia, neurotrofina 3 y neurotrofina 4/5 (NT3 y NT4/5) a partir de la secuencia peptídica de NGF y BDNF [6].



Alteraciones en los niveles de neurotrofinas tienen efecto sobre multitud de efectos como la mielinización, el dolor, el abuso de drogas, la agresividad y la depresión [10].

Diversos estudios preclínicos destacan el potencial terapéutico de las neurotrofinas en la prevención y enlentecimiento de la progresión de enfermedades neurodegenerativas [10], demostrando con modelos de animales que en la enfermedad de Alzheimer, en la enfermedad de Parkinson y en la enfermedad de Huntington, los factores neurotróficos actúan como protectores de las neuronas frente a estímulos de muerte [12] [13].

Este trabajo se centra en intentar clarificar la relación que existe entre el receptor de neurotrofinas p75 y la enfermedad de Alzheimer, así como las oportunidades terapéuticas que se brindan con la manipulación de las vías endógenas de señalización del receptor.

## **4.1. Neurotrofinas**

Las neurotrofinas son factores cruciales en el desarrollo y mantenimiento del sistema nervioso. Todas las neurotrofinas se encuentran tanto en el SNC como en el SNP expresándose de diferente manera en las neuronas dependiendo de la etapa del desarrollo. En los mamíferos las neuronas se forman antes del nacimiento, pero este proceso de neurogénesis continua en el hipocampo del cerebro adulto gracias al estímulo de las neurotrofinas [14].

Durante el desarrollo cantidades limitadas de neurotrofinas controlan la supervivencia de las neuronas para asegurar los requerimientos de los tejidos diana. Además se encargan de regular el destino celular, el crecimiento de dendritas y axones, así como la expresión de proteínas como canales iónicos, transmisores de enzimas biosintéticas y de neuropéptidos que son esenciales para la función neuronal normal.

En el sistema nervioso adulto se requieren cantidades de neurotrofinas de manera continua para mantener y regular la diferenciación, morfología y supervivencia neuronal y controlar la función sináptica y plasticidad neuronal [11].

Los factores neurotróficos comparten unas funciones generales que se resumen en la Tabla 1 [15].

<b>Inducen</b>	Diferenciación y crecimiento neuronal.
<b>Mantienen</b>	Función normal.
<b>Regulan</b>	Síntesis de neurotransmisores y destino celular.
<b>Aumentan</b>	Supervivencia de una población neuronal.
<b>Protegen</b>	Contra lesiones agudas y crónicas.

Tabla 1. "Funciones comunes de las neurotrofinas".



Las neurotrofinas y sus genes comparten homologías en cuanto a secuencia y estructura incluyendo la existencia de múltiples promotores. La proteína producto de cada gen incluye una secuencia señal y un pre-dominio seguido de la secuencia de una proteína madura. De esta forma cada producto génico debe ser procesado por proteólisis para formar una proteína madura [16]. La actividad de cada neurotrofina está regulada por medio de proteasas que son las responsables de la conversión de neurotrofinas precursoras a neurotrofinas maduras. Las proteínas neurotrofinas maduras son homodímeros asociados no covalentemente [17].

Actualmente se conocen cuatro neurotrofinas que se expresan en mamíferos: el factor de crecimiento nervioso, (NGF, del inglés *nerve growth factor*), el factor neurotrófico derivado del cerebro, (BDNF, del inglés *brain-derived neurotrophic factor*), la neurotrofina-3, (NT-3) y la neurotrofina-4/5, (NT-4/5) [10].

#### **4.1.1. Receptores.**

Los efectos tróficos de las neurotrofinas se realizan gracias a su unión con los receptores situados en la membrana citoplasmática. Todas las neurotrofinas se unen por igual al receptor de baja afinidad p75NTR, poseyendo más afinidad por las pro-neurotrofinas o precursoras. Por otra parte las neurotrofinas se unen cada una a su receptor específico de alta afinidad de la familia Trk, los cuales cuando se activan se autofosforilan regulando así las funciones celulares [18]. En la Tabla 2 se muestran las neurotrofinas y sus receptores.

Tabla 2. Neurotrofinas y sus receptores.

NEUROTROFINAS	RECEPTOR
NGF	TrkA + p75NTR
BDNF	TrkB + p75NTR
NT3	TrkC + p75NTR
NT4/5	TrkB y TrkA* + p75NTR

\* la NT4/5 se puede unir con menor afinidad al TrkA.

Como muestra la Figura 2, los receptores Trk están compuestos por tres dominios: intracelular, transmembrana y extracelular. El dominio extracelular, que contiene los sitios de unión al ligando, está formado por un grupo rico en cisteína seguido de tres repeticiones ricas en leucina junto con otro grupo rico en cisteína y dos dominios de inmunoglobulina [19]. El dominio intracelular con actividad tirosin quinasa es común en todos los receptores Trk y es necesario para activar varias vías de señalización iniciadas por la unión entre neurotrofina y receptor [20] [21]. En el presente trabajo nos vamos a centrar en el receptor de baja afinidad p75NTR.



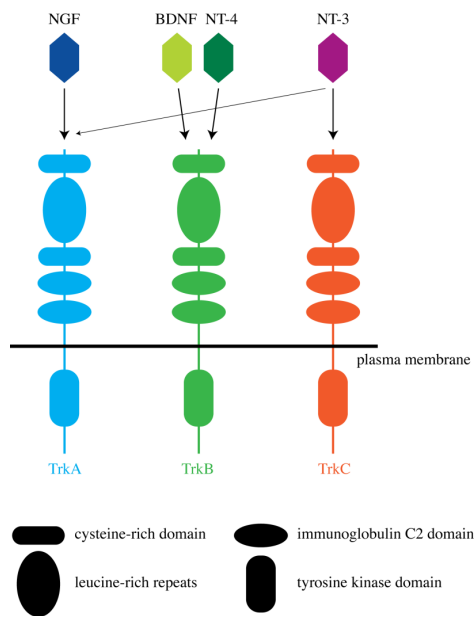


Figura 2. “Neurotrofinas y sus receptores Trk”. Fuente: [20].

#### 4.1.2 Vías de señalización.

La unión de la neurotrofinas con sus receptores Trk produce su dimerización que permite la consiguiente autofosforilación y activación de las vías de señalización intracelular. Son principalmente tres grandes vías con funciones específicas (Tabla 3) [16]:

- 1) La vía de Ras estimulada por la proteína activada por mitógenos (Ras-MAPK).
- 2) La vía de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3-K).
- 3) La vía de la fosfolipasa C  $\gamma$  (PLC- $\gamma$ ).

Tabla 3. “Tipos de vías y sus funciones”.

TIPO DE VÍA	FUNCIÓN
*Ras-MAPK	-Supervivencia - Diferenciación -Crecimiento de neuritas
*PI3-K	-Supervivencia
*PLC- $\gamma$	-Plasticidad sináptica

\*Las tres vías participan en la transcripción génica.

**1) Vía Ras-MAPK:** La activación de esta cascada de señalización es necesaria para la diferenciación y promoción de la supervivencia de varios grupos neuronales.

Los receptores Trk activados utilizan adaptadores como la proteína Shc para interactuar



con proteínas de unión a receptores de factores de crecimiento (Grb2) que a su vez por medio de zonas ricas en prolina se asocia con la proteína con actividad intercambiadora de GTP (SOS) permitiendo así la activación de la proteína G con actividad reguladora (Ras). Una vez activada Ras pone en marcha la cascada de señalización MAPK y de sus proteínas G con actividad reguladora tipo (Raf). Estas proteínas Raf activadas fosforilan a la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK) que su vez activa a la proteína quinasa (ERK). Las proteínas ERK se translocan al núcleo, fosforilan, activan y regulan factores de transcripción induciendo así la expresión de genes [16].

**2) Vía PI3-K:** PI3-K se activa por dos vías, por medio de la vía Ras o a través de las proteínas adaptadoras Shc/Grb2, donde la proteína fosforilada Grb2 recluta a la proteína de anclaje (GAB1) que permitirá la unión y activación de PI3-K. La activación de esta vía genera múltiples efectos en el desarrollo y supervivencia neuronal [22]. Por otro lado la activación de PI3-K activa a la proteína quinasa Akt que se encarga de fosforilar a varias proteínas importantes que participan en la promoción de la supervivencia celular y también regula varios factores de la transcripción [23].

**3) Vía PLC- $\gamma$ :** Esta enzima cataliza la hidrólisis de fosfatidilinositol 4,5 bifosfonato y genera dialciliglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP3). IP3 promueve la salida de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) intracelular mientras que DAG activa isoformas de la proteína quinasa (PKC). Estas dos moléculas de señalización (IP3 y DAG) activan a numerosas enzimas, incluidas PKC y PKC  $\text{Ca}^{2+}$  calmodulina dependientes [17]. La activación de esta vía de señalización permite el control de la expresión y actividad de muchas proteínas incluyendo canales iónicos y factores de la transcripción [24] y juega un papel importante en la plasticidad sináptica [17].



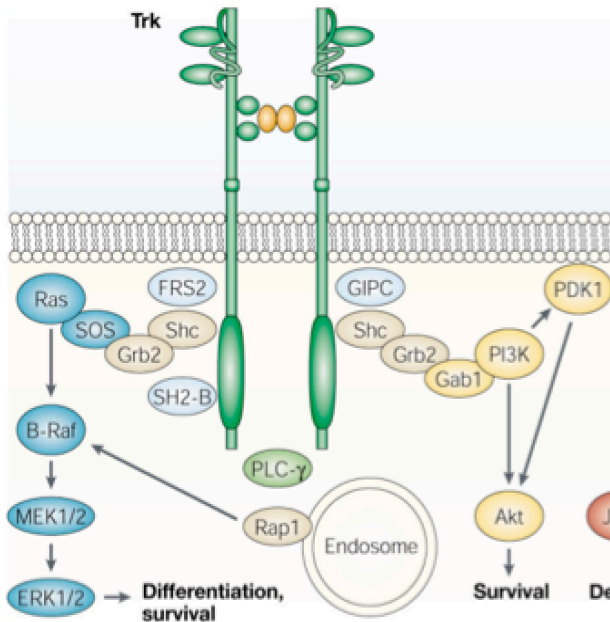


Figura 3. “Vías de señalización de las neurotrofinas y sus receptores Trk”. Fuente [10].

### 4.1.3 Funciones de neurotrofinas.

Como se ha dicho anteriormente, las neurotrofinas controlan diversos aspectos relacionados con el desarrollo, la función y la supervivencia de las neuronas.

#### **-Factor de crecimiento nervioso.**

Este factor de crecimiento nervioso está constituido por dos cadenas polipeptídicas idénticas que se pliegan y forman una superficie hidrofóbica por donde se mantienen unidas entre sí [6].

El NFG lo expresan en el SNP las células gliales y en el SNC es

sintetizado en condiciones fisiológicas por las neuronas y en caso de agresión cerebral lo sintetizan las células gliales [25].

#### **Funciones:**

En el período embrionario, esta proteína interviene en la supervivencia y síntesis de neuronas [26]. Se ha descrito también que el NGF juega un papel importante en la memoria y el aprendizaje activando las neuronas colinérgicas sensibles a esta neurotrofina que inervan el hipocampo [27]. Otros efectos biológicos del NGF que se

han observado son que promueve la supervivencia de neuronas colinérgicas estriatales y septales y aumenta la supervivencia de las neuronas de Purkinje del cerebelo [28] y las de la retina [29], además de que incrementa su crecimiento dendrítico y axonal. Estudios con

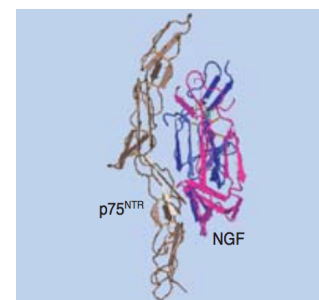


Figura 4. Fuente [6]. Dímero de NGF interactuando con el receptor p75NTR



ratones transgénicos privados de los genes que expresan NGF han mostrado que la ausencia de NGF reduce en un 70-80% el número de mecanorreceptores y de neuronas sensoriales nociceptoras y termoceptoras y un 95% el de neuronas simpáticas [6].

El descubrimiento de Bárbara Hempstead de la Universidad de Cornell reveló que pro-NGF se une con alta afinidad al receptor p75NTR asociado con otro receptor Sortilin<sup>1</sup> y promueve la apoptosis, en cambio con el receptor TrkA se une con baja afinidad. Por el contrario el NGF se une al con alta afinidad a TrkA y con baja afinidad al p75NTR/Sortilin [6]. Así pues, se concluyó que el mediador de apoptosis *in vivo* era pro-NGF. Este hecho podría explicar el aumento del precursor de NGF observado en cerebros con EA, participando de esta manera en la degeneración neurológica de la enfermedad [30].

### **-Factor neurotrófico derivado del cerebro.**

El BDNF es la proteína más estudiada. Su gen contiene 11 exones y está localizada en el cromosoma 11p15.5-p11.2 del genoma humano [31]. Esta neurotrofina está muy repartida por el cerebro: se encuentra en cuerpos mamilares, protuberancia, colículos, hipocampo, corteza frontal y tracto olfatorio [32]. Se empaquetada en el retículo endoplásmico y se secreta dentro de vesículas que se unen al receptor de la carboxipeptidasa E. Se libera tanto en las sinapsis como fuera de ellas.

### **Funciones:**

El BDNF despolariza neuronas tan rápidamente como el neurotransmisor glutamato mediante la activación de su receptor TrkB [33], mejora la transmisión sináptica glutamanérgica [34] y aumenta la fosforilación de las subunidades de NMDA en el hipocampo [35]. Estos hallazgos sugieren que la interacción de BDNF/TrkB desempeñan un papel crucial en la memoria y el aprendizaje [32].

BDNF actúa como mediador para que sea eficaz la sinapsis, la conectividad y la plasticidad neuronal, promueve la supervivencia de neuronas sensoriales [9] motoneuronas espinales [36], retinales y dopaminérgicas [37]. Asimismo BDNF puede regular la expresión de varias proteínas quelantes de calcio (calbindina o parvalbúmina) [38].

### **-Neurotrofina-3.**

La NT-3 es una proteína con una amplia distribución tisular y su estructura es similar a la de NGF y BDNF [39].

---

<sup>1</sup>El receptor Sortilin es una proteína intracelular que se expresa en las neuronas de los SNC y SNP actúa como receptor de factores neurotróficos, y como co-receptor para receptores de citoquinas, quinasas, y receptores acoplados a proteína G. Desempeña un papel importante en la función del SN en condiciones fisiológicas y patológicas.



Este factor trófico alcanza su máximo de nivel de expresión en el núcleo estriado durante el desarrollo embrionario y sus niveles descienden después del nacimiento. Durante la edad adulta se mantienen constantes los niveles de expresión, siendo significativo un aumento en la sustancia negra y una disminución en la corteza [40].

**Funciones:**

Esta neurotrofina ayuda a la supervivencia, crecimiento y diferenciación de neuronas simpáticas y sensoriales del SNC y el SNP, [39] actuando sobre motoneuronas [41], neuronas colinérgicas, noradrenérgicas [42] y cerebelares [43]. En la sustancia negra la NT-3 ayuda a aumentar la actividad dopaminérgica, [37]. Al igual que BDNF, NT-3 tiene la capacidad de regular la expresión de proteínas quelantes del calcio en las neuronas estriatales [38].

**-Neurotrofina-4/5.**

Los efectos de NT-4/5 son muy similares al BDNF activando el mismo receptor (TrkB). Esta neurotrofina actúa aumentando la supervivencia de las neuronas colinérgicas y noradrenérgicas *in vitro* [42]. En cultivo se ha observado que promueve la supervivencia y diferenciación de células estriatales GABAérgicas [38] y aumenta el número de neuronas dopaminérgicas sin promover la recaptación de dopamina [37].

**4.1.4 Receptor de neurotrofinas p75.**

El p75NTR pertenece a la familia de los receptores de muerte celular como el factor de necrosis tumoral (TNF). Como se ha indicado anteriormente, su estructura consiste en un dominio extracelular compuesto de cuatro regiones ricas en cisteína por donde se une con las neurotrofinas y un dominio intracelular por medio del cual interacciona con diversas proteínas desencadenando una variada gama de respuestas como la inducción de muerte celular programada o la promoción de la supervivencia neuronal [44].

El p75NTR no tiene actividad catalítica intrínseca como los Trk por lo que se asocia a los receptores TrkA, TrkB, TrkC, *Sortilin* y *Nogo*<sup>2</sup> para poder influir en una amplia variedad de funciones como muestra la Figura 5 [45]. El p75NTR juega un doble papel, en asociación con Trk aumenta la afinidad con sus neurotrofinas y por otra parte en ausencia de receptores Trk

---

<sup>2</sup> El receptor Nogo es una proteína transmembrana con dos dominios inhibidores uno interno y otro externo. Está presente en la mielina, tiene un efecto inhibitorio sobre el SNC, se localiza en la materia blanca, en la superficie de los oligodendrocitos.





promueve la apoptosis neuronal. Es por tanto que la co-expresión de p75 y TrkA promueve la afinidad de TrkA /NGF [46].

El p75<sup>NTR</sup> se expresa principalmente durante la edad de desarrollo neuronal y en el adulto se expresa en respuesta a una lesión o en diferentes END, por ejemplo en la EA, siendo el péptido β-amiloide ligando para p75<sup>NTR</sup> favoreciendo así su acúmulo tóxico [47]. Se relaciona con otros trastornos neurológicos como la esquizofrenia, el trastorno depresivo mayor, el trastorno de estrés postraumático y otras END como la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Parkinson [48].

El papel que juega el p75<sup>NTR</sup> en respuesta a la lesión es una potencial fuente de estudio ya que es en gran parte desconocido así como una posible diana terapéutica para facilitar la recuperación del sistema nervioso dañado [46].

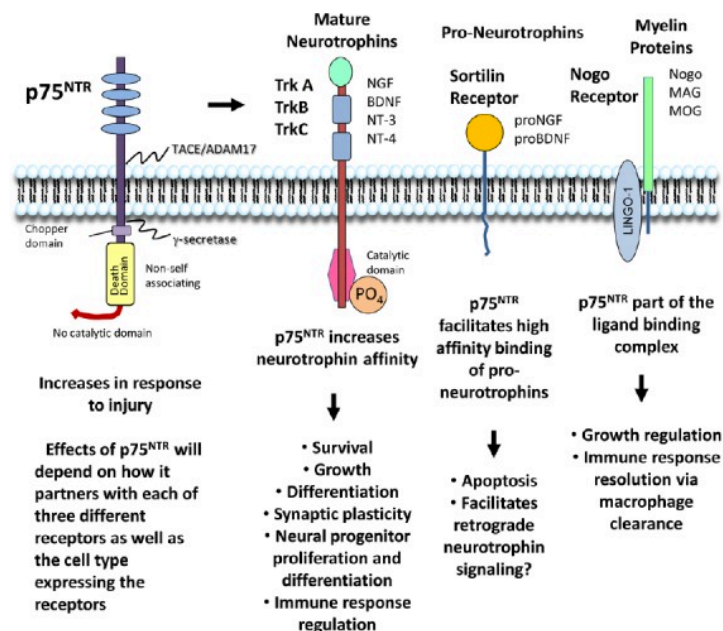


Figura 5. Fuente: [48]” Asociación del receptor p75<sup>NTR</sup> con los receptores Trk, Sortilin y Nogo”

-El complejo p75/Trk aumenta la afinidad de neurotrofina madura/Trk que a su vez promueve la supervivencia, crecimiento, diferenciación celular, plasticidad sináptica, diferenciación y proliferación de células progenitoras y la regulación de la respuesta inmune.

-La asociación de p75 con Sortilin permiten el acoplamiento de pro- neurotrofinas/Sortilin que puede conducir a la apoptosis o por el contrario facilitar la señalización para la supervivencia neuronal.

-Las interacciones de p75 con Lingo y Nogo aumenta la unión con proteínas de la mielina desempeñando un papel en el control del crecimiento celular.

En la Figura 6 se muestra cómo el p75<sup>NTR</sup> una vez unido a su ligando puede promover la supervivencia celular o la activación de las vías de muerte celular programada a través de la



activación de factores como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B) y de la proteína proapoptótica Jun Kinasa (JNK) y también puede modular la actividad de la proteína que regula el citoesqueleto (RhoA). Estas repuestas se producen gracias a la mediación de proteínas adaptadoras como el factor de necrosis tumoral del receptor asociado (TRAF6) y de otras proteínas citadas anteriormente como la proteína del antígeno del melanoma MAGE, la proteína ejecutora de muerte asociada a p75NTR (NADE) ó la proteína de células de Schwann (SC-1) [16].

Así, dependiendo con qué proteína se asocie el dominio intracelular de p75NTR se crearan unas respuestas u otras. Si se asocia con SC-1, MAGE, el factor de interacción del receptor de neurotrofinas (NRIF) o NADE se producirá una parada del ciclo celular, si su unión es con NADE además se puede producir muerte celular, al igual que con JNK. Por el contrario si la interacción se produce con TRAF6 que activa a NF- $\kappa$ B se promoverá la supervivencia celular [14]. La interacción de p75NTR y RhoA se encarga del crecimiento axonal [6].

El p75NTR es capaz de interactuar con receptores Trk para regular su activación cuando los dos tipos de receptores se expresan en una misma célula. Al estar próximos Trk y p75NTR en la membrana celular pueden interactuar entre ellos. Así la interacción entre ambos hace que aumente la afinidad entre receptores Trk y neurotrofinas. El complejo p75NTR+Trk+neurotrofina activa la vía MAP promoviendo la supervivencia y diferenciación celular y por otra parte activa PKC junto con la salida de calcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ) intracelular favoreciendo la plasticidad sináptica [49].

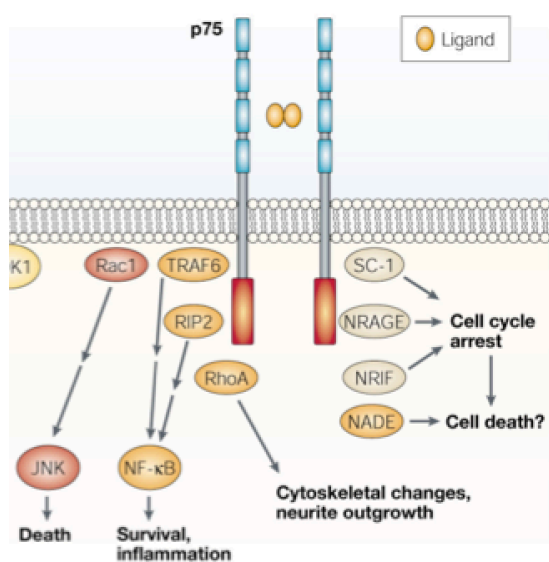


Figura 6. Fuente [11]. “Vías de señalización de las neurotrofinas y su receptor p75NTR”.



## 5. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para la realización del presente trabajo de revisión bibliográfica se utilizaron las bases de datos Pubmed y Scielo. Los artículos revisados más actuales son de los años 2014 y 2015, pero se ha tenido que recurrir a estudios más antiguos para poder obtener toda la información recogida.

Para la parte de introducción correspondiente al apartado 2 se hizo una búsqueda a través de las palabras clave “neurotrophins”, “neurothopins receptors”, “Trk receptors”, “p75 neurotrophins receptor” y “signaling pathways of neurotrophins”

También se realizaron búsquedas combinadas de las palabras clave “factores de crecimiento nervioso” y “factores neurotróficos”.

En el apartado 3 correspondiente a la enfermedad de Alzheimer se recogió información de los tratamientos actualizados en la sede del “*National Institute on Aging*” (NIH) La búsqueda se realizó con las palabras clave “Alzheimer’s disease”. Se consultó el libro de medicina interna “*Harrison*” que se detalla en la bibliografía.

Para el apartado 3.1 se ha realizó búsqueda con las palabras clave “p75 neurotrophin receptor in the Alzheimer’s disease”. En todas las búsquedas realizadas en pubmed se han utilizado los operadores booleanos “AND” y “OR” para relacionar las palabras clave. Se han excluido los artículos que no tenían relación con el objetivo del estudio.



## 6. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

La EA es un proceso neurodegenerativo e irreversible del SNC asociado a la edad, caracterizado por una pérdida severa de memoria, trastornos del comportamiento, cambios en la personalidad y un deterioro cognitivo a nivel global. Existen casos de aparición de la enfermedad en individuos con edades inferiores a los 65 años pero la gran mayoría de afectados son personas de 65-70 años en adelante. Esta END es una pandemia que afecta a más del 5% de la población mundial con una prevalencia del 10% para los mayores de 65 años y es la causa más frecuente de demencia. [15]

Está aceptado que el origen de la EA es multifactorial distinguiendo una forma genética que se manifiesta antes de los 65 años causada por una de las tres mutaciones genéticas en los cromosomas 1, 14 y 21 y otra forma sin causa conocida de aparición tardía que según las investigaciones puede guardar relación con la alimentación y estilo de vida y el medio ambiente [15].

En la EA se producen dos mecanismos fisiopatológicos principales: i) un daño estructural con la atrofia del parénquima cerebral y con la formación de las placas seniles y nudos neurofibrilares, así como el proceso inflamatorio asociado; ii) la pérdida de neuronas colinérgicas (con reducción de acetilcolina) en el núcleo basal de Meynert que es el encargado de enviar proyecciones colinérgicas hacia todas las zonas de la neocorteza, especialmente a los lóbulos temporales y a las áreas de asociación frontal y parietal [35]. En la actualidad a pesar de los numerosos avances científicos e investigaciones sobre esta END el diagnóstico de la EA sigue siendo a través de la clínica y se confirma *post mortem* con los hallazgos en el cerebro que muestra el estudio anatomopatológico. La anatomía patológica (AP) confirma la existencia de la producción de una atrofia cerebral progresiva, bilateral y difusa que comienza en regiones mesiales temporales, para luego afectar al neocortex, preferentemente temporoparietal y frontal. Primero se produce la lesión y después la destrucción de la neurona cerebral en relación con la formación de ovillos neurofibrilares cuyo elemento principal es la proteína tau. Las placas seniles o neuríticas están constituidas por proteína amiloide con dendritas y axones. En la AP también se observa una pérdida de neuronas corticales sobre todo del hipocampo [50].

En cuanto a las posibles vías de tratamiento farmacológico de la EA se utilizan principalmente fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa cerebral (donepezilo, rivastigmina y galantamina) que mejoran el rendimiento cognitivo, los defectos funcionales y



trastornos de la conducta en fase leve-moderada. La última aprobada fue la memantina que es un antagonista de los receptores tipo NMDA para el neurotransmisor excitador glutamato, reduce el deterioro clínico en pacientes con enfermedad moderada-grave y se recomienda usarlo junto a unos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa [50].

Por otra parte, se han realizado ensayos clínicos con fármacos como la cerebrolisina orientados hacia los factores neurotróficos. La cerebrolisina es una preparación de péptidos purificados y aminoácidos farmacológicamente activos de bajo peso molecular. La cerebrolisina ha demostrado efectos neurotróficos de acción similar al NGF y al BDNF siendo una terapia neuroprotectora y neuroregeneradora. Los estudios muestran que la terapia con cerebrolisina mostró mejoría en pacientes con demencias moderadas y severas como la EA [51].

En la Tabla 4 se muestra un breve resumen de los medicamentos aprobados en la actualidad frente a la EA [52].

Para cambiar el curso de la enfermedad, la investigación en cuanto a las alternativas terapéuticas en la EA se mantiene constante y activa. Los fármacos con los que se cuenta actualmente reducen y mejoran las manifestaciones clínicas de la enfermedad pero no existe ningún tratamiento que sea curativo para la EA. Por este motivo la posibilidad de utilizar el receptor de neurotrofinas p75 como diana terapéutica brinda una oportunidad esperanzadora.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	TIPO DE MEDICAMENTO Y USO	EFFECTOS SECUNDARIOS COMÚNES
<b>Aricept® (donepezilo)</b> Previene la descomposición de la acetilcolina en el cerebro.	Inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado leve, moderado, y severo de la enfermedad de Alzheimer.	Náusea, vómitos, diarrea, calambres musculares, fatiga, pérdida de peso.
<b>Exelon® (rivastigmina)</b> Previene la descomposición de la acetilcolina en el cerebro y de la butirilcolina (un compuesto químico del cerebro similar a la acetilcolina).	Inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado leve a moderado de la enfermedad de Alzheimer. (El parche también es para casos de grado severo).	Náusea, vómitos, diarrea, pérdida de peso, reducción de apetito, debilidad muscular.
<b>Namenda® (memantina)</b> Bloquea los efectos tóxicos asociados con el exceso de glutamato y regula la activación del glutamato.	Antagonista del N-metil D-aspartato (NMDA) recetado para el tratamiento de los síntomas de grado moderado a severo de la enfermedad de Alzheimer.	Mareo, dolor de cabeza, diarrea, estreñimiento, confusión.
<b>Namzaric® (memantina acción prolongada y donepezilo)</b> Bloquea los efectos tóxicos asociados con el exceso de glutamato y previene la descomposición de acetilcolina en el cerebro.	NMDA antagonista e inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado moderado a severo de la enfermedad de Alzheimer.	Dolor de cabeza, náusea, vómitos, diarrea, mareo, reducción de apetito.
<b>Razadyne® (galantamina)</b> Previene la descomposición de la acetilcolina y estimula la liberación de niveles más altos de acetilcolina en el cerebro por los receptores nicotínicos.	Inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado leve a moderado de la enfermedad de Alzheimer.	Náusea, vómitos, diarrea, pérdida de peso, reducción de apetito.

Tabla 4. Fuente [52]. Resumen de fármacos para la EA.



## **6.1. p75NTR en la enfermedad de Alzheimer.**

En el siguiente apartado se va a realizar un recorrido sobre las diferentes vías de estudio que se han realizado en cuanto a la relación de p75NTR y la EA recogidas hasta la fecha.

Estudios realizados sobre el análisis de la corteza prefrontal y el hipocampo de ratas de edad avanzada comparando con ratas jóvenes, apunta a que existe una disminución de los niveles de NFG (-44%) y de receptores TrkA (-49%), así como un incremento de la expresión de p75NTR (+1,8 veces), Sortilin (+2,1 veces) y de proneurotrofinas (+1,9 veces) asociado al envejecimiento. En cuanto a futuras estrategias terapéuticas en la EA se plantea la potenciación de la fosforilación de TrkA o la utilización de fármacos que alteren o modifiquen las interacciones entre proneurotrofinas, NGF y Sortilin [53].

Respecto a la fosforilación patológica y mal plegamiento de la proteína Tau que se produce en la patogénesis de la EA, investigaciones recientes muestran que p75NTR tiene efecto sobre la fosforilación de la proteína Tau mediante la aceptación de las neurotrofinas BDNF, NGF, NT-3 y NT-4/5. Por tanto, de esta interacción surge la hipótesis de que p75NTR está implicado en la reducción de este mecanismo por el cual se produce el acúmulo tóxico de la proteína Tau en la EA [47].

Como se ha comentado anteriormente la falta de autofosforilación intrínseca del p75NTR motiva su interacción con otras proteínas destacando la colaboración con la GTPasa RhoA. El p75NTR activa a RhoA y la neurotrofina de unión se encarga de inhibir la activación de RhoA. En neuronas de cultivo se ha visto que la inactivación de RhoA imita el efecto de las neurotrofinas favoreciendo el alargamiento de neuritas, como ya se ha explicado en esta revisión. En cultivos *in vivo* con ratones portadores de mutaciones relacionadas con p75NTR se observó como el crecimiento de axones disminuía. Resultados como éstos destacan que el complejo p75NTR/neurotrofina modula de manera dependiente la actividad de proteínas intracelulares que regulan el montaje de actina favoreciendo el crecimiento de neuritas [54]. En cuanto a la relación de p75NTR en la memoria y aprendizaje, estudios realizados con ratones mostraron que la delección del exón III o IV del gen p75 aumenta la población de neuronas colinérgicas en el núcleo septal medial en un 13% y 28% respectivamente. En las pruebas de cognición y memoria y las de Barnes<sup>3</sup> se resalta una mejora del rendimiento en

---

<sup>3</sup> El laberinto de Barnes es una prueba de laboratorio que se realiza en ratones como herramienta para medir el aprendizaje y la memoria.



ratones con esta delección, lo que sugiere que p75NTR también puede comportarse de manera negativa en relación con la EA [47].

Siguiendo otra vía de investigación, recientemente se ha demostrado la importancia del papel que juega p75NTR en la patología de la EA. En varios estudios con ratones transgénicos con EA se aprecia un incremento en la expresión de p75NTR respecto a los niveles encontrados en ratones salvajes. Estudios in vivo han mostrado que la  $\beta$ -amiloide promueve la expresión de p75NTR en la membrana de las células de neuroblastoma SH-SY5Y<sup>4</sup> y han confirmado que p75NTR es un receptor para  $\beta$ -amiloide en la EA [47]. Estos hallazgos muestran que en la EA la  $\beta$ -amiloide activa la expresión de p75NTR y a su vez p75NTR activado promueve la producción de  $\beta$ -amiloide, convirtiéndose en un círculo vicioso [47].

Varias evidencias muestran que p75NTR no sólo actúa como receptor del precursor de  $\beta$ -amiloide y produciendo toxicidad neuronal sino que también promueve la señalización de NGF y TrkA la cual tiene función neuroprotectora especialmente del SN simpático [47].

La disminución de los niveles de TrkA junto con un aumento de la activación de p75NTR en el envejecimiento normal da como resultado un incremento de la apoptosis y de la producción de ceramidas en las neuronas, que dan lugar a la formación de proteína  $\beta$ -amiloide responsable de la patogénesis de la EA. El aumento de los niveles de pro-neurotrofinas y de proteína  $\beta$ -amiloide produce la activación de p75NTR pero no de TrkA por lo que se induce la apoptosis [55]. Basándonos en estos hechos se propone un nuevo modelo de patogénesis de la EA como se muestra en la Figura 7.

Las neuronas del hipocampo son sometidas a apoptosis por la activación del complejo neurotrofina-p75NTR en ausencia de la coactivación de Trk. Existen otros ligandos que activan a p75NTR y no activan a Trk, como son las pro-neurotrofinas y la proteína  $\beta$ -amiloide que pueden contribuir a la patogénesis de la EA. Todavía queda por determinar cuál de estos dos ligandos es más dañino y cuál interesaría disminuir sus niveles para reducir la patogénesis de la EA [55].

---

<sup>4</sup> SH-SY5Y: línea de células humanas de médula ósea de la enfermedad de neuroblastoma que se obtienen por medio de clonación y se emplean para realizar estudios in vitro.



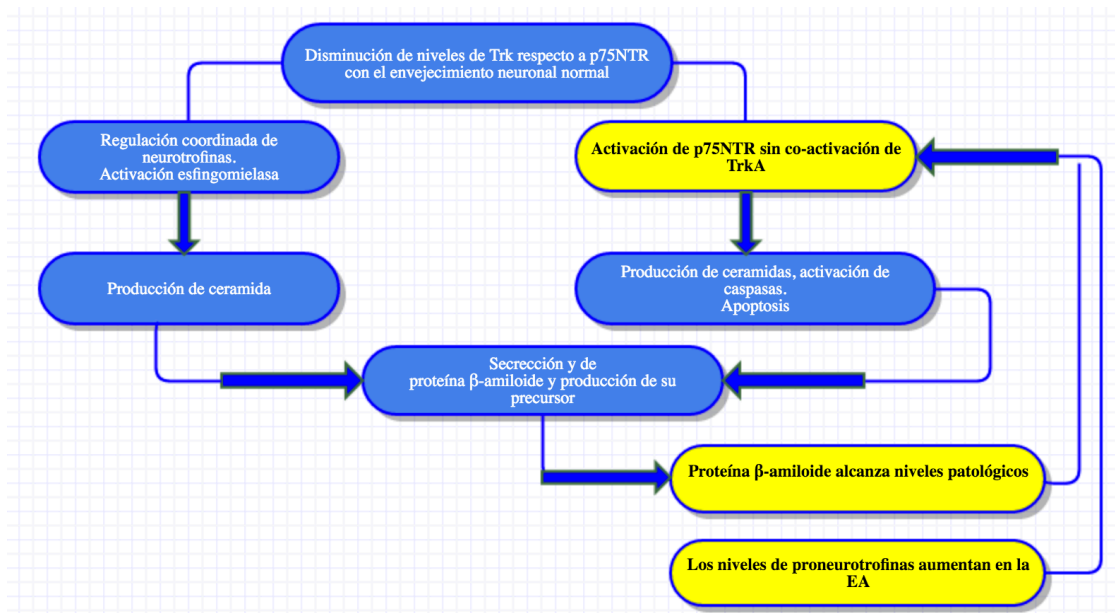


Figura 7. Adaptación de Fuente [55]: Representación esquemática del papel de las neurotrofinas, proneurotrofinas y proteína  $\beta$ -amiloide en la patogénesis de la EA de una forma cíclica.

La degeneración de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo colabora activamente en la producción de los déficits cognitivos asociados con la EA. Según los estudios realizados este proceso guarda relación con la señalización a través de p75NTR, por lo tanto la modulación de la señalización de dicho receptor se considera una oportunidad terapéutica en la EA. De acuerdo con ello, se han desarrollado pequeñas moléculas ligando de p75 como el fármaco experimental LM11A-31<sup>5</sup>. Este fármaco aumenta la proliferación y supervivencia de células madre del hipocampo, previene y revierte la atrofia de las neuritas colinérgicas en la EA en ratones y también actúa inhibiendo a la señalización de  $\beta$ -amiloide [56]. Se ha examinado si el fármaco LM11A-31 actuando como ligando de p75NTR puede detener o revertir la degeneración de los axones colinérgicos en modelos de ratones con EA. Para ello se administró LM11A-31 durante un mes a ratones macho de un año de edad que estaban en las últimas fases de la EA y se observó una reversión en la progresión de la degeneración de los axones colinérgicos del prosencéfalo y una mejora de las neuritas distróficas corticales. Este hallazgo se confirmó en otro modelo de ratón (Figura 8), [56].

<sup>5</sup> LM11A-31; 2S, 3S)-2-Amino-3-metil-N-[2-(4-morfolinil) etil] pentanamida diclorhidrato.





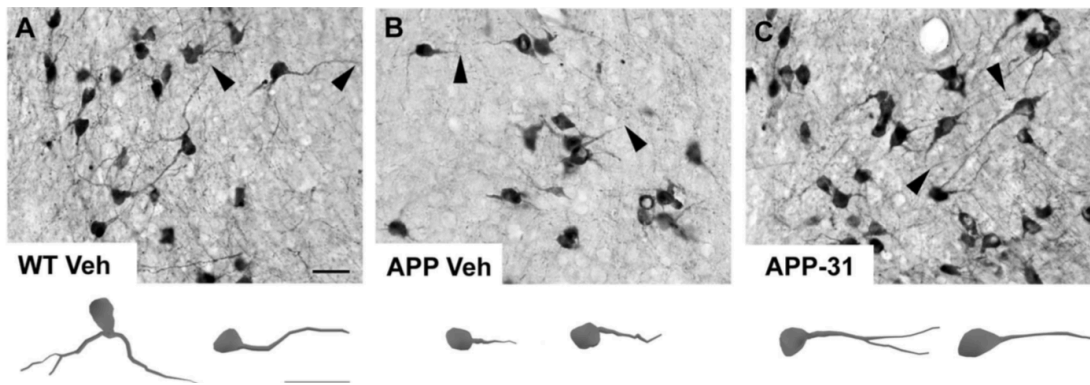


Figura 8. Fuente [56]; Fotomicrografías de inmunotinción ChAT<sup>6</sup> del prosencéfalo que muestran neuronas colinérgicas del prosencéfalo de varios modelos de ratón en fase avanzada de EA, a los que se les administra LM11A-31. Se observó que el tratamiento redujo la atrofia de las neuritas (puntas de fecha). Los dibujos a pie de foto son las reconstrucciones de cada neurona señalada en las microfotografías.

Tras el LM11A-31 se han desarrollado otros fármacos como LM11A-24 que también actúa uniéndose a p75NTR. Estos dos fármacos poseen otras características farmacológicas probadas en ratones transgénicos, como la reducción de la fosforilación y del plegamiento defectuoso de la proteína Tau que se encuentra en el SNC y en el SNP, así como la disminución de la inflamación, de los cambios colinérgicos degenerativos y del déficit cognitivo (Figura 9) [57].

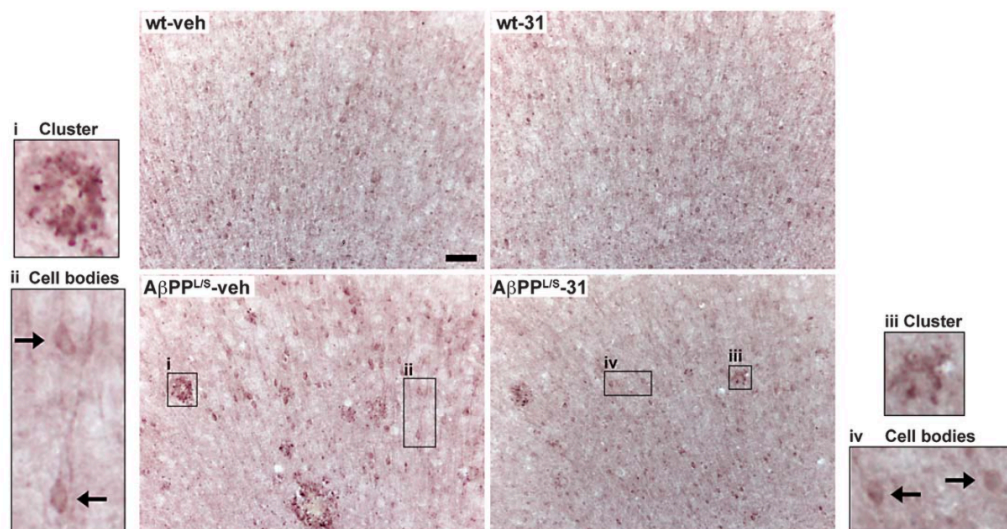


Figura 9. Fuente [57] Representación de 10x imágenes de córtex cerebral de ratones salvajes wt y ratones transgénicos AβPP<sup>L/S</sup> tratados con vehículo y con LM11A-31 (células que contienen proteína tau fosforilada). Los AβPP<sup>L/S</sup> tienen mayor distrofia de neuritas en racimo y acúmulo de p-Tau en las células que los ratones wt y se observa que con el tratamiento LM11A-31 se reduce. i) cluster (racimo) de neuritas distróficas y ii) somas neuronales con acúmulo de proteína Tau con vehículo. iii) cluster reducción del acúmulo de p-Tau en las neuritas y iv) somas neuronales con LM11A-31.

<sup>6</sup> ChAT; La enzima colina acetiltransferasa es utilizada como marcador para la técnica inmunohistoquímica.



En la EA se produce un aumento de los niveles de receptores p75NTR expresados por las neuronas, este proceso se puede controlar de forma terapéutica a través de LM11A-24 y a su vez se ha demostrado nuevamente que LM11A-31 puede bloquear la señalización para la producción de  $\beta$ -amiloide. Examinando el acoplamiento entre p75 y LM11A-31 sobre estudios *in vivo* se ha observado la inducción a la proteólisis del receptor p75 [57]. Estos descubrimientos ponen de manifiesto que novedosos productos farmacológicos tienen la capacidad de reducir y/o revertir las consecuencias patológicas de la EA en las fases avanzadas de la enfermedad. Por tanto se demuestra que el enfoque de p75NTR como diana terapéutica es un nuevo y prometedor camino a explorar en cuanto a la reducción de los procesos degenerativos en la EA.



## 7. CONCLUSIONES.

El proceso de neurogénesis está presente de manera continuada durante el desarrollo, disminuyendo su actividad con el envejecimiento y con la progresión de las END.

La EA es una pandemia que constituye un grave problema de salud, de la cual hoy día no se ha obtenido tratamiento definitivo para curarla. Los fármacos utilizados hasta la fecha sólo sirven para mejorar la pérdida de memoria en las etapas tempranas de la EA. Ningún tratamiento tiene la capacidad de frenar el avance de la enfermedad ya que no tienen acción contra la pérdida de neuronas causada por el depósito de proteína  $\beta$ -amiloide que forma las placas neuríticas.

La idea de utilizar como diana terapéutica el receptor p75NTR abre una nueva puerta de investigación para hacer frente a esta y otras END. En cuanto a futuras estrategias terapéuticas se plantea la potenciación de la fosforilación de TrkA o la utilización de fármacos que alteren o modifiquen las interacciones entre proneurotrofinas, NGF y Sortilin. Los nuevos fármacos estudiados LM11A-31 y LM11A-24 han demostrado tener la capacidad de bloquear o inhibir la señalización para la producción de  $\beta$ -amiloide y controlar los niveles expresados de p75NTR que se producen en la EA y hacen que se produzca una degeneración de la neuronas colinérgicas del prosencéfalo.

Estudios confirman que p75NTR activado promueve la producción de  $\beta$ -amiloide produciendo toxicidad neuronal pero por el contrario el p75NTR puede comportarse de manera beneficiosa promoviendo la señalización de NGF y TrkA la cual tiene función neuroprotectora especialmente del SN simpático. Existe otro mecanismo positivo que demuestra que la interacción de p75NTR y neurotrofinas reduce el acúmulo tóxico de la proteína Tau en la EA.

Como nuevo modelo de patogénesis de la EA se propone que durante el envejecimiento aumentan los niveles expresados de p75NTR y disminuyen los de TrkA llevando a las neuronas a la apoptosis y a que se produzca un acúmulo de  $\beta$ -amiloide. Como otra alternativa terapéutica se baraja la hipótesis de actuar sobre los ligandos que activan a p75NTR como son las pro-neurotrofinas y la propia  $\beta$ -amiloide y que no actúan activando TrkA.

Por tanto se puede concluir con que son varias las formas de actuación terapéutica frente a la EA en cuanto a mecanismos e interacciones producidas por p75NTR.



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Collier T.J, Sortwell C.E. Therapeutic potential of nerve growth factors in Parkinson's disease. *Drugs & aging*, 1999; 14(4): 261-287.
2. Grill J.D, Cummings J. L. Novel targets for Alzheimer's disease treatment. *Expert review of neurotherapeutics*, 2010; 10(5): 711.
3. Emerich Dwaine F. Protective effect of encapsulated cells producing neurotrophic factor CNTF in a monkey model of Huntington's disease. *Nature*, 1997; 395-399.
4. Munoz D.G, Greene C, Perl D.P, Selkoe D.J. Accumulation of phosphorylated neurofilaments in anterior horn motoneurons of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J.Neuropathol Exp Neurol*, 1988; (47): 9-18.
5. Skaper S.D. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 2008; 7(1): 46-62.
6. Frade J.M. Las neurotrofinas y sus receptores. *Mente y Cerebro*. Febrero 2005.
7. Purves D, Snider W.D, Voyvodic, J.T. Trophic regulation of nerve cell morphology and innervation in the autonomic nervous system. *Nature*, 1988; 336(6195): 123-128.
8. Davies A.M. Regulation of neuronal survival and death by extracellular signals during development. *The EMBO journal*, 2003; 22(11): 2537-2545.
9. Morcuende S, Matarredona E.R, Benítez Temiño B, Muñoz Hernández R, et al. Differential regulation of the expression of neurotrophin receptors in rat extraocular motoneurons after lesion. *Journal of Comparative Neurology*, 2011; 19(12): 2335-2352.
10. López J. M.F. El factor de crecimiento nervioso seis décadas después. Artículo especial en memoria de Rita Levi-Montalcini. *Encuentros en la Biología*, 2013; 6(144): 58.
11. Chao M.V. Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signaling pathways. *Nature Reviews Neuroscience*, 2003; 4(4): 299-309.
12. Fischer W, Wictorin K, Björklund A, Williams L.R, Varon S, Gage F.H, et al. Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. *Nature*, 1987; 329(6134):65-68.



13. Alexi T, Venero J.L, Hefti F. Protective effects of neurotrophin-4/5 and transforming growth factor- $\alpha$  on striatal neuronal phenotypic degeneration after excitotoxic lesioning with quinolinic acid. *Neuroscience*. 1997; 78(1): 73-86.
14. Arevalo J.C, Wu S. H. Neurotrophin signaling: many exciting surprises! *Cell Mol Life Sci*, 2006; 63(13): 1523-1537.
15. Lorigados-Pedre L, Bergado-Rosado J. El factor de crecimiento nervioso en la neurodegeneración y el tratamiento neurorestaurador. *Rev Neurol*, 2004; (10): 957-71.
16. Reichardt L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 2006; 361(1473): 1545-1564.
17. Skaper S.D. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 2008; 7(1): 46-62.
18. Bibel M, Hoppe E, Barde Y.A. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75NTR. *The EMBO journal*, 1999;18 (3):616-622
19. Ultsch M. H, Wiesman C, Simmons L.C, Henrich, J, et al. Crystal structures of the neurotrophin-binding domain of TrkA, TrkB and TrkC. *Journal of molecular biology*, 1999; 290(1):149-159.
20. Deinhardt K, Jeanneteau F. More than just an off-switch: the essential role of protein dephosphorylation in the modulation of BDNF signaling events. *Intech*, 2012; (7): 217-232.
21. Friedman W.J, Greene L. A. Neurotrophin signaling via Trks and p75. *Experimental cell research*, 1999; 253(1): 131-142
22. Holgado-Madruga M, Moscatello D.K, Emllet D.R, Dieterich R, et al. Grb2-associated binder-1 mediates phosphatidylinositol 3-kinase activation and the promotion of cell survival by nerve growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997; 94(23):12419-12424.
23. Brunet A, Datta S.R, Greenberg M.E. Transcription-dependent and-independent control of neuronal survival by the PI3K–Akt signaling pathway. *Current opinion in neurobiology*, 2001; 11(3): 297-305.



24. Klein M, Hempstead B.L, Teng K.K. Activation of STAT5 dependent transcription by the neurotrophin receptor Trk. *Journal of neurobiology*, 2005; 63(2): 159-171.
25. Bresjanac M, Antauer G. Reactive astrocytes of the quinolinic acid-lesioned rat striatum express GFR $\alpha$ 1 as well as GDNF in vivo. *Experimental neurology*, 2000; 164(1): 53-59.
26. Sanz M.J.M. *Psiquiatría del niño y del adolescente: método, fundamentos y síndromes*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1994.
27. Zuleta E.B. *El sistema nervioso: desde las neuronas hasta el cerebro humano*. Medellín (Colombia): Universidad de Antioquia, 2007.
28. Martinez-Murillo R, Fernández A.P, Bentura M.L, Rodrigo J, et al. Subcellular localization of low-affinity nerve growth factor receptor-immunoreactive protein in adult rat purkinje cells following traumatic injury. *Experimental brain research*, 1998; 119(1): 47-57.
29. Butowt R, von Bartheld C.S. Anterograde axonal transport of BDNF and NT-3 by retinal ganglion cells: roles of neurotrophin receptors. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2005; 29(1): 11-25.
30. Arisi I, D'Onofrio M, Brandi R, Malerba F, et al. proNGF/NGF mixtures induce gene expression changes in PC12 cells that neither singly produces. *BMC neuroscience*, 2014; 15(1): 1.
31. Yi H, Hu J, Qian J, Hackam A.S. Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is regulated by the signaling pathway. *Neuroreport*, 2012; 23(3): 189.
32. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *Journal of pharmacological sciences*, 2003; 91(4): 267-270.
33. Kafitz K.W, Rose C.R, Thoenen H, Konnerth A. Neurotrophin-evoked rapid excitation through TrkB receptors. *Nature*, 1999; 401(6756): 918-921.
34. Levine E.S, Dreyfus C.F, Black I.B, Plummer M.R. Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995; 92(17): 8074-8077.



35. Suen P.C, Wu K, Levine E. S, Mount H. et al. B. Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances phosphorylation of the postsynaptic N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997; 94(15): 8191-8195
36. Davies A.M, Thoenen H, Barde Y.A. The response of chick sensory neurons to brain-derived neurotrophic factor. *The Journal of Neuroscience*, 1986; 6(7): 1897-1904.
37. Hyman C, Hofer M, Barde Y.A, Juhasz M, Yancopoulos, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*, 1991; 350(6315): 230-232.
38. Mizuno K, Carnahan J, Nawa H. Brain-derived neurotrophic factor promotes differentiation of striatal GABAergic neurons. *Developmental biology*, 1994; 165(1): 243-256.
39. Rosenthal A.V.G.D, Goeddel D.V, Nguyen T, Lewis M, et al. Primary structure and biological activity of a novel human neurotrophic factor. *Neuron*, 1990; 4(5): 767-773.
40. Maisonpierre P.C, Belluscio L, Squinto S, Furth M.E, et al. Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*, 1990; 247(4949): 1446-1451.
41. Henderson C.E, Phillips H.S, Pollock R.A, Davies A.M, et al. GDNF: a potent survival factor for motoneurons present in peripheral nerve and muscle. *Science*, 1994; 266(5187): 1062-1064.
42. Friedman W.J, Ibanez C. F, Hallböök F, Persson H, et al. Differential actions of neurotrophins in the locus coeruleus and basal forebrain. *Experimental neurology*, 1993; 119(1): 72-78.
43. Katoh-Semba R, Semba R, Takeuchi I. K, Kato K. Age-related changes in levels of brain-derived neurotrophic factor in selected brain regions of rats, normal mice and senescence-accelerated mice: a comparison to those of nerve growth factor and neurotrophin-3. *Neuroscience research*, 1998; 31(3): 227-234.
44. Cellerino A, Maffei L, Domenici L. The Distribution of Brain derived Neurotrophic Factor and its Receptor trkB in Parvalbumin containing Neurons of the Rat Visual Cortex. *European Journal of Neuroscience*, 1996; 8(6): 1190-1197.
45. Nykjaer A, Willnow T.E. Sortilin: a receptor to regulate neuronal viability and function. *Trends in neurosciences*, 2012; 35(4): 261-270.



46. Dechant G, Barde Y.A. The neurotrophin receptor p75NTR: novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nature neuroscience*, 2002; 5(11): 1131-1136.
47. Shu Y. H, Lu X.M, Wei J.X, Xiao L, et al. Update on the role of p75NTR in neurological disorders: A novel therapeutic target. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2015; 76: 17-23.
48. Meeker R. B, Williams, K.S. The p75 neurotrophin receptor: at the crossroad of neural repair and death. *Neural regeneration research*, 2015; 10(5): 721.
49. Davey F, Davies A.M. TrkB signalling inhibits p75-mediated apoptosis induced by nerve growth factor in embryonic proprioceptive neurons. *Current biology*, 1998; 8(16): 915-918.
50. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Losca Harrison. 18 edición. McGraw hill, 2011. Harrison. "Principios de Medicina Interna".
51. José L.M, Patricio F, Nancy H. C, Daniel M.F, et al. Nuevas alternativas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Potencialidad de los factores neurotróficos. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 2010; 11(1): 39-45.
52. NIH Instituto nacional sobre el envejecimiento [Internet]. Bethesda, MD 20892 [actualizado Octubre 2015; citado Abril 2016]. Disponible en; <https://www.nia.nih.gov/espanol/publicaciones/medicamentos-enfermedad-alzheimer>.
53. Terry A.V, Kutiyawalla A, Pillai A. Age-dependent alterations in nerve growth factor (NGF)-related proteins, sortilin, and learning and memory in rats. *Physiology & behavior*, 2011; 102(2): 149-157.
54. Yamashita T, Tucker K.L, Barde Y.A. Neurotrophin binding to the p75 receptor modulates Rho activity and axonal outgrowth. *Neuron*, 1999; 24(3): 585-93.
55. Diarra A, Geetha T, Potter P, Babu J. R. Signaling of the neurotrophin receptor p75 in relation to Alzheimer's disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 2009; 390(3): 352-356.
56. Simmons D.A, Knowles J.K, Belichenko N.P, Banerjee, G, et al. A Small Molecule p75 NTR Ligand, LM11A-31, Reverses Cholinergic Neurite Dystrophy in Alzheimer's Disease Mouse Models with Mid-to Late-Stage Disease Progression. *PloS one*, 2014; 9(8): 102136.





57. Nguyen T.V.V, Shen L, Vander Griend, L, Quach, L.N, et al. Small molecule p75NTR ligands reduce pathological phosphorylation and misfolding of tau, inflammatory changes, cholinergic degeneration, and cognitive deficits in A $\beta$ PPPL/S transgenic mice. *Journal of Alzheimer's disease*, 2014; 42(2): 459-483.



