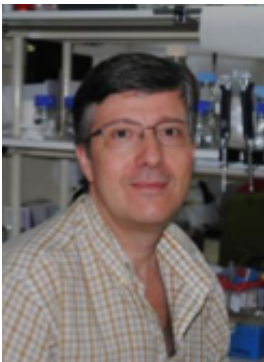


## REFERENCIAS

1. Carsten, C. and Campbell, M.J. Vitamin D receptor signaling mechanisms: integrated actions of a well-defined transcription factor. *Steroids*, 78: 127-136, 2013.
2. Giovanucci E. Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 13: 11-19, 2013.
3. Deeb et al. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 7: 684-700, 2007.
4. Lazzeroni et al. Vitamin D supplementation and cancer: review of randomized controlled trials. *Anticancer Agents Med Chem*, 13: 118-125, 2013.
5. Pálmer et al. Vitamin D3 promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of  $\beta$ -catenin signaling *J Cell Biol*, 154: 369-387, 2001.
6. Pereira et al. Vitamin D and colon cancer. *Endocr-Rel Cancer*, 19: R51-71, 2012.
7. Pálmer et al. The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nat Med*, 10: 917-919, 2004

58

## El factor de crecimiento nervioso seis décadas después. Artículo especial en memoria de Rita Levi-Montalcini



**Resumen:** El 30 de diciembre de 2012 falleció Rita Levi-Montalcini con 103 años de edad. Rita fue descubridora del primer factor de crecimiento conocido, el NGF, por lo que fue laureada con el Premio Nobel de Medicina en 1986. Desde su descubrimiento, este factor ha sido fuente constante de sorpresas.

**Summary:** *Rita Levi-Montalcini passed away on December 30th, 2012, at the age of 103 years. Rita discovered the first trophic factor in being characterized, the nerve growth factor (NGF). For this discovery she was laureated in 1986 with the Nobel Prize of Medicine. During the last six decades NGF has been a constant source of surprises.*

Autor: José María Frade  
Instituto Cajal, CSIC

El factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés *nerve growth factor*) fue descubierto y caracterizado a principios de los años cincuenta del siglo pasado por Rita Levi-Montalcini (1), neurocientífica laureada con el Premio Nobel de Medicina en 1986 por dicho descubrimiento. Rita ha fallecido recientemente a la edad de 103 años, trabajando incansablemente como el primer día (2). El presente artículo es un homenaje a su memoria como precursora de un área de investigación crucial para la Neurobiología.

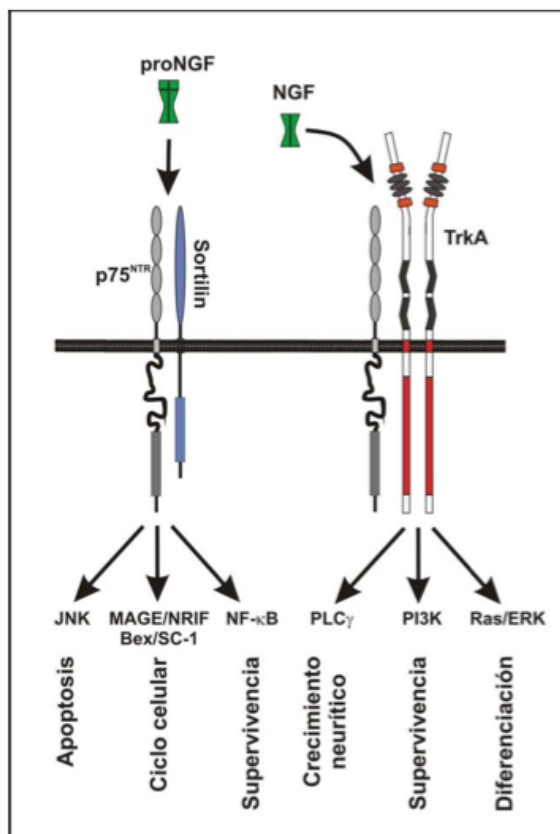
Rita Levi-Montalcini trabajó inicialmente en Italia, su país natal, tratando de entender el mecanismo que ajusta el número de neuronas sensoriales al tamaño del órgano inervado durante el desarrollo embrionario. La idea prevalente a principios del siglo XX era que los tejidos diana “instruían” de algún modo a los ganglios sensoriales para que se generase el número apropiado de neuronas. Rita mostró que esta visión era errónea al demostrar que las neuronas se producen en número mayor del necesari-

rio y su número se ajusta por eliminación de las sobrantes mediante lo que se ha denominado muerte neuronal programada. Rita pudo demostrar posteriormente la existencia de un factor trófico en cantidad limitante que permite la supervivencia de solo aquellas neuronas sensoriales que son necesarias. Este factor fue denominado NGF.

Un avance significativo en el estudio del NGF fue la identificación de dos fuentes naturales de éste: las glándulas salivales del ratón y el veneno de serpiente. La facilidad de obtención de este factor (3) permitió la identificación por distintos laboratorios de sus receptores de membrana (4). Para ello se empleó NGF marcado radioactivamente con  $^{125}\text{I}$ , lo cual permitió caracterizar bioquímicamente los distintos tipos de receptores que existían. Los datos obtenidos demostraron que las neuronas

sensoriales y simpáticas poseen un número limitado de receptores de alta afinidad y gran cantidad de receptores de baja afinidad, de los cuales se ignoraba su identidad molecular. El primer receptor de NGF en ser caracterizado molecularmente, a mediados de los años 80, fue denominado inicialmente NGFR (del inglés *nerve growth factor receptor*). Se trataba de una molécula de membrana de 75 kDa, cuyo ADNc se identificó en 1986 (5). Pronto se vio que este receptor carecía de dominios catalíticos, por lo que era una incógnita el mecanismo por el que ejercía sus efectos en el interior de las células. La demostración posterior de que este receptor podía interactuar con todas las neurotrofinas complicó aún más su significado biológico. Su capacidad receptora múltiple hizo que fuese rebautizado como receptor p75 común de las neurotrofinas (p75<sup>NTR</sup>, del inglés *p75 neurotrophin receptor*). El descubrimiento a principios de los años 90 de que el receptor tirosina quinasa TrkA era el receptor neurotrófico específico de NGF (6), junto con la ausencia de mecanismos conocidos para la transducción de la señal de p75<sup>NTR</sup>, se tradujeron en la idea de que p75<sup>NTR</sup> colaboraba con TrkA para generar el receptor de alta afinidad caracterizado años atrás. Por su parte, p75<sup>NTR</sup> sería el receptor de baja afinidad. Las distintas funciones conocidas en ese momento para el NGF, que incluían la supervivencia y diferenciación neuronal y la nocicepción, se vincularon directamente con TrkA, mediadas por las tres vías clásicas de los receptores tirosina quinasa: la activación de Ras, de PI3K/Akt y de PLC $\gamma$  (ver Figura).

Un cambio copernicano en la visión del NGF fue el descubrimiento a mediados de los años 90 de su capacidad inductora de muerte celular (7). Este concepto fue recibido con gran sorpresa, pues el NGF era conocido como factor neurotrófico desde hacía más



### Figura: Bioseñalización mediada por NGF.

Esquema de las rutas de señalización y los efectos fisiológicos ejercidos por el proNGF y su forma madura, NGF, a través de sus receptores p75<sup>NTR</sup> y TrkA. La señalización apoptótica de proNGF requiere la presencia del correceptor Sortilina. p75<sup>NTR</sup> coopera con TrkA en la señalización neurotrófica de NGF.

de cuarenta años. Se vio que la capacidad apoptótica del NGF estaba mediada por el receptor p75<sup>NTR</sup>, que en esos años ya era conocido por ser el primer miembro de la familia de "receptores de muerte" (o *death receptors*) tales como FasR y el receptor de TNF $\alpha$  (TNFR). No obstante, el me-

canismo inductor de apoptosis de p75NTR difiere de la ruta clásica de FasR/TNFR pues no forma trímeros ni activa caspasa-8. En este sentido, se ha demostrado que p75NTR induce la ruta de JNK para favorecer la muerte neuronal. Durante los primeros años del presente siglo se demostró que la molécula inductora de apoptosis a través de p75NTR era realmente proNGF (ver figura), la forma inmadura de NGF preponderante en el sistema nervioso. ProNGF, induce apoptosis a través de p75NTR ayudado por el correceptor Sortilina, en tanto que la forma madura de NGF, carente del péptido pro, induce su efecto trófico a través del receptor TrkA, un efecto que es potenciado por el propio p75NTR.

Otra sorpresa reciente ha sido descubrir que el NGF puede regular el ciclo mitótico tanto en células neurales como no neurales. Este efecto puede ser mediado por TrkA, pero también por p75NTR, cuyo dominio intracelular interacciona con factores de transcripción reguladores del ciclo celular. De hecho, la capacidad de p75NTR para translocar su dominio intracelular al núcleo facilita esta función. La capacidad de proNGF/p75NTR para inducir la duplicación del ADN en neuronas, demostrada recientemente por nuestro laboratorio (8), se traduce en la existencia de poblaciones definidas de neuronas tetraploides en el cerebro normal.

60

### SEMBLANTE BIOGRÁFICO DEL AUTOR

José María Frade (Madrid, 1966) es licenciado en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid y doctor en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid (1994). Realizó su tesis doctoral en la influencia de las proteínas de la matriz extracelular sobre la neurogénesis, dirigida por Alfredo Rodríguez-Tébar. Durante 1995 trabajó en el Instituto Cajal estudiando el papel de las neurotrofinas en la diferenciación neuronal. Entre 1996 y 1998 trabajó con Yves- A. Barde en el Instituto Max-Planck de Neurobiología, demostrando la inducción de apoptosis por NGF a través del receptor p75NTR. A finales de 1998, regresó al Instituto Cajal para trabajar sobre la reactivación del ciclo celular en neuronas provocada por p75NTR. En agosto de 2000, obtuvo una plaza de Científico Titular. En la actualidad es Investigador Científico del Instituto Cajal donde estudia la regulación del ciclo celular en neuronas durante el desarrollo del sistema nervioso y en situaciones patológicas.

### REFERENCIAS

- 1) [http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/febrero-2012---rita-levi-montalcini-\\_640](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/febrero-2012---rita-levi-montalcini-_640)
- 2) Manca A, Capsoni S, Di Luzio A, Vignone D, Malerba F, Paoletti F, Brandi R, Arisi I, Cattaneo A, Levi-Montalcini R (2012). Nerve growth factor regulates axial rotation during early stages of chick embryo development. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109: 2009-2014.
- 3) Bocchini V, Angeletti PU (1969). The nerve growth factor: purification as a 30,000-molecular-weight protein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 64: 787-94.
- 4) Frade JM (2005) Las neurotrofinas y sus receptores. *Mente y Cerebro* 14: 10-15.
- 5) Chao MV, Bothwell MA, Ross AH, Koprowski H, Lanahan AA, Buck CR, Sehgal A (1986). Gene transfer and molecular cloning of the human NGF receptor. *Science* 232: 518-521.
- 6) Klein R, Jing SQ, Nanduri V, O'Rourke E, Barbacid M (1991). The trk proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell* 65: 189-197.
- 7) Frade JM, Rodríguez-Tébar A, Barde YA (1996). Induction of cell death by endogenous nerve growth factor through its p75 receptor. *Nature* 383: 166-168.
- 8) Morillo SM, Escoll P, de la Hera A, Frade JM (2010). Somatic tetraploidy in specific chick retinal ganglion cells induced by nerve growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 109-114.