

Neurotrofinas II: Potencial terapéutico

A. Zazpe y J. Del Río

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

RESUMEN: Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por el daño y pérdida neuronal masiva generado en determinadas poblaciones neuronales. Hasta hace poco tiempo, las lesiones producidas a nivel del sistema nervioso central se consideraban irreversibles dada su escasa capacidad de regeneración. Sin embargo, tras la reciente identificación y caracterización de numerosos factores neurotróficos, se ha puesto de manifiesto la capacidad de dichos factores para prevenir o inhibir el daño neuronal inducido por lesiones de distinta naturaleza. En base a esto, en los últimos años se ha prestado una especial atención a la valoración del potencial terapéutico de estos factores en las enfermedades neurodegenerativas. En esta revisión se expone la posible utilización de algunas neurotrofinas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, de la enfermedad de Alzheimer y de la esclerosis lateral amiotrófica.

SUMMARY: Neurodegenerative diseases are highly devastating disorders characterized by the damage and loss of discrete neuronal populations. Until recently, it was assumed that the ability of the central nervous system to recover from injury was extremely limited. However, many "in vitro" and "in vivo" studies have shown that neurotrophic factor are able to prevent or inhibit neuronal cell death induced by a variety of insults. Accordingly, trophic factors may represent a new tool for treating neuronal injury and death in a variety of neurodegenerative diseases. In his review, the therapeutic possibilities of neurotrophins in the treatment of Parkinson's disease, Alzheimer disease and amyotrophic lateral sclerosis are analysed.

(Rev Med Univ Navarra 1997; 41: 42-46).

Palabras clave

Neurotrofinas, Neurodegeneración, Enfermedad de

Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis lateral amiotrófica.

Key words

Neurotrophins, Neurodegeneration, Parkinson's disease, Alzheimer disease, Amyotrophic lateral sclerosis.

Introducción

Las neurotrofinas, NGF (nerve growth factor), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NT-3, NT-4/5 y NT-6, constituyen una familia de factores neurotróficos estrechamente relacionados estructural y funcionalmente, que inducen funciones celulares necesarias para la supervivencia y diferenciación neuronal tras fijarse a receptores específicos, cuyos aspectos moleculares más relevantes fueron revisados en un trabajo anterior (Zazpe y Del Río, 1997).

Diversos resultados obtenidos a partir de cultivos celulares y modelos animales de experimentación han puesto de manifiesto la capacidad de las neurotrofinas y de otros factores tróficos para prevenir la muerte neuronal inducida por lesiones de distinta naturaleza (Hefti, 1986; Sendtner y col., 1992). En los últimos años, el denominador común de numerosos estudios ha sido determinar el efecto de las neurotrofinas sobre sistemas neuronales del SNC implicados de forma significativa en enfermedades neurodegenerativas. En este sentido, han recibido especial atención las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas por su implicación en la enfermedad de Parkinson (EP), las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal, que junto a poblaciones neuronales del hipocampo y de la corteza sufren una drástica degeneración en la enfermedad de Alzheimer (EA) y las neuronas motoras del tronco cerebral y espinales implicadas en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Algunos autores han especulado con la posibilidad de que una disminución en la función autocrina de las neurotrofinas pueda ser un componente de la etiología de alguna enfermedad neurodegenerativa (Lindsay, 1994).

Enfermedad de Parkinson

Aunque se desconoce su etiología, la sintomatología que acompaña a esta enfermedad se debe principalmente a la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (SN), característica patológica más reseñable de la EP. Esto ha provocado la búsqueda de factores que ejerzan una notable acción trófica sobre el sistema dopaminérgico mesencefálico. Las investigaciones realizadas en este sentido, han puesto de manifiesto la capacidad del BDNF para promover la supervivencia de neuronas dopaminérgicas "in vitro" (Hyman y col., 1991). Posteriormente se ha observado que esta neurotrofina protege a las neuronas dopaminérgicas fetales de los efectos tóxicos de 6-hidroxidopamina (6-OH-DA) y de metilfenil-tetrahidropiridina (MPTP), neurotoxinas utilizadas frecuentemente para obtener modelos experimentales de la EP en roedores y primates (Spina y col., 1992). Estudios recientes demuestran que el BDNF y otras neurotrofinas modifican la funcionalidad de las neuronas dopaminérgicas "in vivo". La infusión de BDNF en caudado-putamen o en la SN de ratas adultas, incrementa el recambio dopaminérgico en el estriado ipsilateral, induciendo rotaciones contralaterales tras la administración sistémica de anfetamina (Altar y col., 1992). De manera análoga, la infusión supranigrica de BDNF incrementa el número de neuronas activas espontáneamente en la SN parte compacta y la frecuencia de descarga de estas células (Shen y col., 1994). Tras la infusión de NT-3, pero no de NGF, se observan efectos similares, algo más débiles, sobre el recambio dopaminérgico en estriado y sobre la conducta rotatoria inducida por anfetamina (Lindsay y col., 1994). Estos estudios demuestran que las neurotrofinas BDNF y NT-3 influyen de forma significativa sobre el sistema dopaminérgico maduro.

Sin embargo, por el momento no se ha podido constatar de forma inequívoca la capacidad de estos factores para revertir el daño neuronal provocado tras la lesión del sistema dopaminérgico nigroestriatal. Mientras que algunos estudios muestran la ineficacia del BDNF para proteger las neuronas dopaminérgicas nigras de la degeneración inducida por axotomía (Lapchak y col., 1993), en otros trabajos se ha observado un incremento de la función dopaminérgica tras la administración de BDNF en animales con lesiones parciales en el sistema dopaminérgico nigroestriatal (Altar y col., 1994).

También es importante considerar el efecto de las neurotrofinas sobre poblaciones neuronales no dopa-

minérgicas que podrían ser relevantes en el tratamiento de la EP y de otros trastornos de los ganglios basales. Estudios recientes "in vitro" e "in vivo" sugieren la acción trófica de estos factores sobre distintos sistemas de transmisión de los ganglios basales: GABAérgico (Hyman y col., 1994), serotoninérgico (Martin-Iverson y col., 1994) y peptidérgico (Sauer y col., 1994).

Enfermedad de Alzheimer

Esta enfermedad se caracteriza por la degeneración de múltiples poblaciones neuronales, incluyendo neuronas colinérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas entre otras. La degeneración colinérgica, particularmente evidente en el prosencéfalo basal, parece ser una de las causas del deterioro de las funciones mentales que se produce en la EA.

La capacidad del NGF para promover la supervivencia de neuronas colinérgicas "in vitro" (Alderson y col., 1990) y para prevenir de forma específica la degeneración de neuronas colinérgicas en modelos animales (Hefti, 1986; Fischer y col., 1987), ha despertado un gran interés por explorar el potencial terapéutico de esta neurotrofina en la EA. Los estudios realizados en cerebros de pacientes de Alzheimer determinando los niveles de NGF arrojan resultados contradictorios. Mientras algunos trabajos describen disminuciones en los niveles de NGF y de su receptor, otros autores no han encontrado ninguna modificación en los niveles de esta neurotrofina en el prosencéfalo basal (Tuszynski y Gage, 1994). También se han descrito posibles efectos negativos derivados de un tratamiento con NGF. Tras la administración intracerebroventricular, el NGF induce un "sprouting" aberrante de axones que inervan vasos sanguíneos cerebrales, lo que podría generar consecuencias conductuales adversas (Isaacson y col., 1990). Sin embargo, estudios comportamentales empleando ratas viejas con trastornos cognitivos, muestran efectos beneficiosos más que perjudiciales tras la administración del NGF (Fischer y col., 1987). Por otro lado, esta neurotrofina incrementa la expresión del precursor (β -APP) de la proteína β -amiloide. Esta proteína es uno de los componentes patológicos de las placas cerebrales generadas en las víctimas de esta enfermedad. Existen varias isoformas de β -APP, alguna de las cuales muestra actividad trófica y puede provocar un "sprouting" neurítico aberrante. Sin embargo, estudios preliminares señalan que el NGF estimula la expresión de una isoforma carente de actividad trófica (Tuszynski y Gage, 1994).

Dada la restringida distribución de los receptores *trk* A, numerosas poblaciones neuronales implicadas en la EA parecen ser insensibles al NGF, limitando el supuesto potencial terapéutico de esta neurotrofina. Teniendo en cuenta el mayor espectro de acción del BDNF, esta neurotrofina puede considerarse un candidato interesante en el tratamiento de la EA (Lindsay, 1994). De forma análoga al NGF, los primeros estudios "in vivo" con BDNF están confirmando su acción trófica sobre el sistema colinérgico descrita en cultivos celulares (Alderson y col., 1990). La infusión de BDNF a través de bombas osmóticas implantadas a nivel del septum, impide la degeneración de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal tras producir una sección entre la fimbria y el fórnix (Morse y col. 1993). Su eficacia disminuye significativamente si se administra en un ventrículo lateral, posiblemente debido a la expresión de receptores *trk* B truncados en elementos no neuronales que tapizan el ventrículo y evitan la difusión del BDNF (Frisén y col., 1993).

Estudios "in vitro" demuestran que el BDNF, a diferencia del NGF, actúa sobre un amplio número de poblaciones neuronales del SNC implicadas en la EA (Lindsay y col., 1994). Este mayor espectro de acción podría suponer alguna desventaja en la aplicación terapéutica del BDNF, puesto que podría generar mayor número de efectos adversos. Ante la carencia de modelos animales que reproduzcan la EA, algunos autores han valorado "in vivo" el efecto de esta neurotrofina sobre sistemas de transmisión específicamente alterados en la enfermedad. Los estudios realizados tras la administración de BDNF muestran un incremento en la expresión de somatostatina y del neuropéptido Y en corteza e hipocampo de ratas normales (Croll y col., 1994), así como un incremento de serotonina en los núcleos del rafe y en distintas regiones del cerebro anterior (Siuciak y col., 1994). Estos resultados contrastan con la disminución en la concentración de ambos neuropéptidos y el deterioro del sistema serotoninérgico que se produce en los enfermos de Alzheimer (Lindsay y col., 1994). Por último, también se ha observado una disminución del RNA mensajero del BDNF en el hipocampo de pacientes con esta enfermedad (Phillips y col., 1991).

Esclerosis lateral amiotrófica

La ELA se caracteriza por la degeneración de neuronas motoras a nivel de médula espinal, tronco cerebral y corteza motora. La disfunción y muerte de estas poblaciones neuronales conduce a la debilidad, atrofia

y espasticidad propias de la ELA. Numerosos estudios "in vitro" e "in vivo" demuestran que las neuronas motoras embrionarias y adultas son sensibles a la acción del BDNF, NT-3 y NT-4/5. La primera evidencia fue obtenida por DiStefano y col. (1992), quienes observaron que la inyección de ¹²⁵I-BDNF o NT-3 en nervios periféricos de rata adulta provoca el transporte retrógrado axonal en neuronas motoras. Posteriormente Wong y col. (1993), mostraron que BDNF y NT-3 incrementan la actividad colino-acetiltransferasa (CAT) en cultivos de neuronas motoras embrionarias de rata. Los efectos del BDNF sobre neuronas motoras no se limitan a la etapa embrionaria (Oppenheim y col., 1992), ya que la administración local o sistémica de la neurotrofina atenúa la disminución en los niveles de CAT en neuronas motoras adultas lesionadas (Friedman y col., 1995). Por otra parte, existe una buena correlación entre la acción trófica de las neurotrofinas y la distribución de sus receptores específicos en neuronas motoras (Lindsay y col., 1994).

Aunque no puede considerarse como un modelo de enfermedad humana de las motoneuronas, los ratones mutantes *wobbler* muestran déficits motores principalmente a nivel de las extremidades anteriores debido a la pérdida de neuronas motoras cervicales y a la atrofia de la musculatura de dichas extremidades. El tratamiento con BDNF atenúa, pero no detiene el deterioro neuromuscular de los animales. Sin embargo, es muy importante reseñar que el tratamiento combinado de los ratones *wobbler* con BDNF y CNTF (factor trófico sintetizado principalmente por las células de Schwann), detiene completamente la progresión de la enfermedad, reflejando la sinergia de los efectos de ambos factores (Mitsumoto y col., 1994). En base a esto, la combinación de factores tróficos podría incrementar ostensiblemente su potencial terapéutico en el tratamiento de la ELA y de otras enfermedades neurodegenerativas (Lindsay y col., 1994).

Perspectivas terapéuticas

Actualmente, la utilización de neurotrofinas y de otros factores tróficos en ensayos clínicos es motivo de controversia. A pesar de que los resultados experimentales sugieren que estos factores podrían tener efectos muy beneficiosos en diferentes enfermedades neurodegenerativas, algunos autores opinan que la información disponible al día de hoy no justifica el inicio de estos ensayos (Tuszynski y Gage, 1994). No obstante, algunos investigadores han comenzado la administración de NGF en pacientes con Alzheimer

(Olson y col., 1992). La infusión intracerebroventricular de NGF en un paciente durante 3 meses no produjo ninguna mejora clínica evidente. La disponibilidad de técnicas de diagnóstico precoz de la EA permitiría administrar el NGF en los estadios iniciales de la enfermedad, incrementando posiblemente su eficacia terapéutica (Tuszynski y Gage, 1994).

La administración sistémica de las neurotrofinas únicamente es válida en el tratamiento de patologías periféricas, puesto que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Por tanto, es preciso disponer de técnicas que permitan la aplicación de estos factores en regiones específicas del SNC de forma crónica. La infusión intracerebroventricular conlleva un alto riesgo de infección y de necrosis tisular, por lo que no parece ser el método más adecuado. Una forma alternativa de aplicar localmente estos factores en el SNC, consiste en implantar células genéticamente modificadas que produzcan dichos factores. El implante de fibroblastos autólogos que liberan activamente NGF en modelos animales de degeneración colinérgica, atenúa el déficit cognitivo sin provocar efectos adversos (Schätzl, 1995). Con el fin de disminuir la respuesta inmune del organismo aceptor y restringir el crecimiento de las células implantadas, estas células pueden incluirse en cápsulas poliméricas permeables (Aebischer y col., 1991). Aunque todavía no se ha determinado su eficacia experimentalmente, se han descrito nuevas posibles formas de aplicación de los factores tróficos. Entre ellas cabe destacar el empleo de moléculas que faciliten a estos factores atravesar la barrera hematoencefálica y la terapia génica "in vivo" utilizando vectores virales (derivados de adenovirus o retrovirus).

En lo que respecta al BDNF, la valoración de su potencial terapéutico en la ELA se encuentra todavía en ensayos clínicos preliminares, mientras que la valoración del CNTF se encuentra en fase III. Si los resultados obtenidos en los ensayos clínicos con alguno de estos factores son satisfactorios, deberían iniciarse ensayos administrando conjuntamente ambos factores te-

niendo en cuenta la sinergia observada en modelos animales (Lindsay, 1994). En los ensayos clínicos que se están realizando con el NGF en diversas enfermedades no degenerativas, se han observado algunos efectos adversos como la hiperalgesia. Estos efectos probablemente se deban a la utilización de una dosis excesiva de NGF, reforzando la idea de que el tratamiento combinado de factores tróficos podría ser más adecuado (Schätzl, 1995).

Un estudio reciente de Koh y col. (1995) realizado en cultivos celulares, muestra que la acción protectora de las neurotrofinas podría ser dependiente de la naturaleza de la lesión. Estos factores atenúan la degeneración neuronal que ocurre tras la exposición de las células en cultivo a manipulaciones que inducen apoptosis (deprivación de suero del medio de cultivo); sin embargo, en condiciones experimentales que inducen muerte neuronal por necrosis (deprivación de oxígeno y glucosa), las neurotrofinas no sólo no previenen sino que potencian la degeneración neuronal. Estos datos sugieren una utilización terapéutica de las neurotrofinas restringida a ciertas formas de daño neuronal (Schätzl, 1995).

En resumen, los estudios experimentales "in vitro" e "in vivo" realizados con neurotrofinas y otros factores tróficos, revelan su capacidad para prevenir o reducir la muerte neuronal inducida por diversas lesiones en sistemas de neurotransmisión centrales implicados en enfermedades neurodegenerativas. Actualmente se desconoce si estos efectos son extrapolables a la especie humana y quedan por resolver numerosos aspectos como por ejemplo determinar la dosis óptima, la vía de aplicación más adecuada, la duración del tratamiento, los efectos secundarios y las ventajas del tratamiento de factores combinados. No obstante, ya se han realizado algunos ensayos clínicos con estos factores y varios otros están en curso. Si los resultados obtenidos fueran positivos, no cabe duda de que los factores neurotróficos constituirían una nueva posibilidad de modificar la evolución de distintas enfermedades neurodegenerativas.

BIBLIOGRAFIA

1. Aebischer P., Winn S.R., Tresco P.A., Jaeger C.B., Greene L.A. Transplantation of polymer encapsulated neurotransmitter secreting cells: effect of the encapsulation technique. *J Biomech Eng* 113; (1991); 178-83.

2. Alderson R.F., Alterman A.L., Barde Y-A., Lindsay R.M. Brain-derived neuro-

trophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron* 5; (1990); 297-306.

3. Altar C.A., Boylan C.B., Fritsche M., Jones B.E., Jackson C., Wiegand S.J., Lindsay R.M., Hyman C. Efficacy of the

brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on neurochemical and behavioral deficits associated with partial nigrostriatal dopamine lesions. *J Neurochem* 63; (1994); 1021-32.

4. Altar C.A., Boylan C.B., Jackson C., Hershenson S., Miller J., Wiegand S.,

Lihdsay R.M., Hyman C. Brain-derived neurotrophic factor augments rotational behavior and nigrostriatal dopamine turnover in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 89; (1992); 11347-11351.

5. Croll S.D., Wiegand S.J., Anderson K.D., Lindsay R.M., Nawa H. Regulation of neuropeptides in adult rat forebrain by neurotrophins BDNF and NGF. *Eur J Neurosci* 6; (1994); 1343-1353.

6. Distefano P.S., Friedman B., Radziejewski C., Alexander C., Boland P., Schick C.M., Lindsay R.M., Wiegand S.J. The neurotrophins BDNF, NT-3 and NGF display distinct patterns of retrograde axonal transport in peripheral and central neurons. *Neuron* 8; (1992); 983-993.

7. Fischer W., Wictorin K., Björklund A., Williams L.R., Varon S., Gage F.M. Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. *Nature* 329; (1987); 65-68.

8. Friedman B., Kleinfeld D., Ip N.Y., Verge V.M., Moulton R., Boland P., Zlotchenko E., Lindsay R.M., Liu L. BDNF and NT-4/5 exert neurotrophic influences on injured adult spinal motor neurons. *J Neurosci* 15; (1995); 1044-56.

9. Frisén J., Verge V.M.K., Fried K., Risling M., Persson H., Trotter J., Hökfelt T., Lindholm D. Characterization of glial trk B receptors: differential response to injury in the central and peripheral nervous systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 90; (1993); 4971-4975.

10. Hefti F. Nerve growth factor (NGF) promotes survival of septal cholinergic neurons after fimbrial transection. *J Neurosci* 6; (1986); 2155-2162.

11. Hyman C., Hofer M., Barde Y.A., Juhasz M., Yancopoulos G.D., Squinto S.P., Lindsay R.M. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* 350; (1991); 230-232.

12. Hyman C., Juhasz M., Jackson C., Wright P., Ip N.Y., Lindsay R.M. Overlapping and distinct actions of the neurotrophins, BDNF, NT-3 and NT-4/5 on cultured dopaminergic and GABAergic

neurons of the ventral mesencephalon. *J Neurosci* 14; (1994); 335-347.

13. Isaacson L.G., Soffran B.N., Crutcher K.A. Intracerebral NGF infusion induces hyperinnervation of cerebral blood vessels. *Neurobiol Aging* 11; (1990); 51-55.

14. Koh J.Y., Gwag B.J., Labner D., Choi D.W. Potentiated necrosis of cultured cortical neurons by neurotrophins. *Science* 268; (1995); 573-575.

15. Lapchak P.A., Back K.D., Araujo D.M., Irwin I., Langston J.W., Hefti F. Chronic intranigral administration of brain-derived neurotrophic factor produces striatal dopaminergic hypofunction in unlesioned adult rats and fails to attenuate the decline of striatal dopaminergic function following medial bundle transection. *Neuroscience* 53; (1993); 639-650.

16. Lindsay R.M. Neurotrophins and receptors. *Progr Brain Res* 103; (1994); 3-14.

17. Lindsay R.M., Wiegand S.J., Altar C.A., Distefano P.S. Neurotrophic factors: from molecule to man. *Trends Neurosci* 17; (1994); 182-190.

18. Martin-Iverson M.T., Todd K.G., Altar C.A. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 activate striatal dopamine and serotonin metabolism and related behaviors: interactions with amphetamine. *J Neurosci* 14; (1994); 1262-1270.

19. Mitsumoto H., Ikeda K., Klinkosz B., Cedarbaum J.M., Wong V., Lindsay R.M. Arrest of motor neuron disease in wobbler mice cotreated with CNTF and BDNF. *Science* 265; (1994); 1107-1110.

20. Morse J.K., Wiegand S.J., Anderson K.A., Yon Y., Cai N. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) increases the survival of basal forebrain cholinergic neurons following a fimbria-fornix transection. *J Neurosci* 13; (1993); 4146-4156.

21. Olson L., Nordberg A., von Holst H. Nerve growth factor affects 11-C-nicotine binding, blood flow, EEG and verbal episodic memory in an Alzheimer patient. (Case report). *J Neural Transm* 4; (1992); 79-75.

22. Oppenheim R.K., Qin-Wei Y., Prevette D., Yan Q. Brain-derived neurotrophic

factor rescues developing avian motoneurons from cell death. *Nature* 360; (1992); 755-757.

23. Phillips H. S., Hains J.M., Armani M., Laramee G. R., Johnson S.A., Wislow J. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron* 7; (1991); 695-702.

24. Sauer H., Campbell K., Wiegand S.J., Lindsay R.M., Björklund A. Brain-derived neurotrophic factor enhances striatal neuropeptide expression in both the intact and the dopamine-depleted rat striatum. *Neuroreport* 5; (1994); 609-612.

25. Schätzl H.M. Neurotrophic factors: ready to go?. *Trends Neurosci* 18; (1995); 463-464.

26. Sendtner M., Schmalbruch H., Stöckli K.A., Carroll P., Krentzberg G.W., Thoenen H. Ciliary neurotrophic factor prevents degeneration of motor neurons in mouse mutant progressive motor neuropathy. *Nature* 358; (1992); 502-505.

27. Shen R.Y., Altar C.A., Chiodo L.A. Brain derived neurotrophic factor increases the electrical activity of pars compacta dopamine neurons in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 91; (1994); 8920-8924.

28. Siuciak J.A., Altar C.A., Wiegand S.J., Lindsay R.M. Antinociceptive effect of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Brain Res* 633; (1994); 326-330.

29. Spina M.B., Squinto S.P., Miller J., Lindsay R.M., Hyman C. Brain-derived neurotrophic factor protects dopamine neurons against 6-hydroxydopamine and methyl-4-phenylpyridinium ion toxicity: involvement of the glutathione system. *J Neurochem* 59; (1992); 99106.

30. Tuszynski M.H., Gage F.M. Neurotrophic factors and neuronal loss. *Alzheimer Disease* 103; (1994); 405-417.

31. Wong V., Arriaga R., Ip N.Y., Lindsay R.M. The neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4/5, but no NGF, up-regulate the cholinergic phenotype of developing motor neurons. *Eur J Neurosci* 5; (1993); 466-474.

32. Zazpe, A., Del Río, J. Neurotrofinas. I: aspectos moleculares. *Revista de Medicina* (1997).