

Interacción entre factores neurotróficos y especies reactivas de oxígeno en los mecanismos de muerte y proliferación celular

Diana V. Castillo-Padilla, Selva Rivas-Arancibia

RESUMEN

La pérdida del equilibrio de óxido-reducción implica un incremento no controlado de las especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales activan vías relacionadas con la señalización de muerte celular causada por estrés oxidativo en distintos sistemas, incluyendo el nervioso. Por otro lado, los factores neurotróficos juegan un papel importante en la sobrevivencia y proliferación de las células nerviosas. Sin embargo, reciente se ha descrito la interacción entre factores de crecimiento, y ROS en el funcionamiento celular. Las ROS pueden fosforilar a los receptores de los algunos factores tróficos, modulando así las cascadas moleculares activadas por dichos receptores. Por su parte, los factores tróficos son capaces de inducir la producción de ROS dentro de las células, además la exposición duradera a algunos de estos factores puede causar muerte neuronal vía generación de ROS. Paradójicamente, tanto la alteración en la regulación de la señalización de factores tróficos, así como, la generación crónica y prolongada de ROS pueden desencadenar una proliferación celular descontrolada, promoviendo procesos degenerativos como el cáncer en diferentes tejidos, incluyendo el tejido nervioso. En la actualidad se ha observado un patrón de señalización convergente entre ROS y algunos factores tróficos, el cual regula las respuestas de sobrevivencia, proliferación o muerte celular. Lo anterior podría sugerir que la activación sincronizada entre ROS y los factores de crecimiento es necesaria para mantener la homeostasis celular. En el presente trabajo hacemos una revisión de estudios que muestran interacción durante la señalización molecular activada tanto por factores neurotróficos, así como por las especies libres de oxígeno.

Palabras clave: factores neurotróficos, estrés oxidativo, especies libres de oxígeno, muerte celular.

Interacción entre los factores neurotróficos y las especies reactivas de oxígeno en los mecanismos de muerte y proliferación celular

ABSTRACT

The loss in the redox balance involved an uncontrolled increase in reactive oxygen species (ROS), which participates in the signaling of cell death due to oxidative stress in different types of tissues, including neurons. On the other hand, neurotrophic factors play an important role in the survival and proliferation of neurons. Recently, an interaction has been described between growth factors and ROS in the functioning of cells. The receptors of some trophic factors can be phosphorylated by ROS, which modulate the molecular cascades activated by those receptors. Also, growth factors may induce the production of ROS within the cell. Some growth factors could produce cell death. Moreover, a pattern of convergent signaling has been recently discovered between ROS and some trophic factors regulating survival, proliferation or cell death responses. Dysregulation in trophic factors signaling and the exposure to prolonged low levels of ROS may generate a decontrolled cell proliferation, thus promoting cancer in different tissues, including nervous system. This suggests the synchronized activation between ROS and growth factors is necessary to maintain the cellular homeostasis. In this work, we reviewed studies about

the interaction between molecular signaling of neurotrophic factor and ROS.

Key words: neurotrophic factor, oxidative stress, reactive oxygen species, cell death.

Los factores tróficos, son familias de polipéptidos clasificados según su similitud aminoacídica y su función. La característica general de estos factores es que cada familia participa en los procesos de migración, crecimiento, diferenciación y sobrevivencia de distintos tipos celulares. Los factores tróficos que regulan dichos procesos en las células nerviosas se denominan *factores neurotróficos*. El primer grupo de factores neurotróficos descubierto fue la familia de las *neurotrofinas*; sin embargo, se han descrito otros factores de crecimiento que son capaces de regular la sobrevivencia neuronal y que, por lo tanto, también se han considerado factores neurotróficos. Entre estos factores se encuentran el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y la familia de los factores de crecimiento similar a la insulina (IGF) (Lindsay, 1993). Algunos factores neurotróficos actúan, tanto en el desarrollo del sistema nervioso, así como, en plasticidad y mantenimiento de la integridad anatómica del sistema nervioso adulto (Hefti, 1997).

Las neurotrofinas

El descubrimiento del factor de crecimiento neuronal (NGF) por Levi-Montalcini en los años 50 fue fundamental para comenzar a dilucidar los mecanismos tróficos que mantienen el funcionamiento del sistema nervioso, debido a que se demostró que la ausencia de ciertos mediadores endógenos causa la muerte neuronal (Levi-Montalcini y Hamburger, 1951). Más tarde se identificaron otras proteínas homólogas al NGF, que formaron una familia de proteínas denominadas neurotrofinas. La familia de neurotrofinas incluye el factor de crecimiento neuronal (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Barde et al, 1982), la neurotrofina 3 (NT-3) (Ernfors et al, 1990), la neurotrofina 4/5 (NT-4/5) (Hallböök et al, 1991) y la neurotrofina 6 (NT-6) (Götz et al, 1994) y la neurotrofina 7 (NT-7) (estas dos últimas descritas recién en peces) (Nilsson et al, 1998). Las neurotrofinas actúan sobre dos tipos de receptores, los denominados receptores de alta afinidad de tirosina cinasa (TrkA, TrkB y TrkC) y su receptor de baja afinidad (p75) (Minichiello, 2009, Teng y Hempstead, 2004). Actualmente se conocen las vías metabólicas activadas por interacción de las neurotrofinas con sus receptores Trk. Tras interactuar las neurotrofinas con sus receptores de alta afinidad Trk, se da pie a la señalización iniciada por las GTPasas Ras y Rap1, que activan a la familia de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), involucradas en la sobrevivencia y diferenciación neuronales. Otra molécula activada por la interacción de las

neurotrofinas con su receptor de alta afinidad es la proteína fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3-K), la cual es capaz de fosforilar a la proteína cinasa B (PKB) o (Akt), esta señalización está relacionada con la inactivación de proteínas apoptóticas (Franke, et al, 1997). Por último, la activación del receptor de baja afinidad para las neurotrofinas p75 es regulada principalmente por péptidos precursores, y su principal blanco es una vía apoptótica (Franke, et al, 1995; Volosin, et al, 2008).

Factor de crecimiento epidérmico

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) tiene funciones tróficas en diversos tipos de células, incluidas las neuronas (Gómez-Pinilla, et al, 1998, Miettinen et al, 1995). Se ha detectado la presencia de EGF durante el desarrollo del sistema nervioso central de las ratas (Fallon, et al, 1984). El EGF interactúa con 4 tipos distintos de receptores que tienen actividad de tirosina cinasa y que pueden activar tres vías metabólicas principales: la cascada de MAPK, PI3-K y de la fosfolipasa C γ (PLC- γ) (Bazley y Gullick, 2005, Yamada, et al, 1997). Hoy se ha observado que el complejo calcio-calmodulina puede mediar la actividad del receptor del EGF (Sánchez-González, et al, 2010). Asimismo, se ha reportado también que el receptor de EGF es capaz de translocar al núcleo para llevar a cabo funciones proliferativas (Lin, et al, 2001).

Factor de crecimiento fibroblástico

Los factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) son polipéptidos ligados a heparina y están involucrados en procesos de crecimiento y sobrevivencia en distintos tipos celulares, incluidas las células nerviosas (Morrison, et al, 1986; Hall, et al, 1996). Existe amplia evidencia que muestra que el FGF y sus receptores son expresados en el sistema nervioso adulto y durante el desarrollo (Dono, 2003), y que participan en procesos como la neurogénesis (Iwata y Hevner, 2009), en la regulación de la guía axónica y en la sinaptogénesis (Mason, 2007). Se ha podido caracterizar a 22 miembros de la familia del factor de crecimiento

Recibido: 23 agosto 2010. Aceptado: 7 agosto 2010.

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F. México. Correspondencia: Diana Verónica Castillo Padilla. Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología, Universidad Nacional Autónoma de México. 04510 México, D.F. México. E-mail: dianacastillopadilla@hotmail.com

fibroblástico, los cuales se han dividido en 7 subfamilias en humanos (Ornitz e Itho, 2008). También se reportó que existen 4 receptores de tirosina cinasa para FGF (Knights y Cook, 2010). La señalización activada tras la interacción del FGF con sus receptores involucra diversas cascadas de transducción, entre ellas las vías de MAPK, PI3-K y PLC- γ (Hall *et al*, 1996, Klint *et al*, 1999, Dono, 2003).

Factor de crecimiento similar a la insulina

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) se describieron inicialmente como somatomedinas y actualmente se denominan IGF-I e IGF II (Lund *et al*, 1986). El IGF I y el IGF II se han involucrado en procesos de crecimiento, sobrevivencia y diferenciación de neuronas (Lichtenwalner *et al*, 2006) y osteoblastos (Radcliff *et al*, 2005). El ARNm de IGF-I se expresa principalmente durante el desarrollo del sistema nervioso (Rotwein *et al*, 1988). El IGF-I lleva a cabo sus funciones a través del receptor de insulina, y a través de sus propios receptores. La activación del receptor a insulina y del receptor a IGF por el IGF-I permite la activación de MAPK y PI3-K (Giovannone *et al*, 2000; Bondy y Cheng, 2004; Choi *et al*, 2008). Al parecer, la vía de señalización de MAPK es necesaria para la proliferación estimulada por IGF-I, *in vitro*; por otro lado, MAPK y PI3-K participan en los mecanismos antiapoptóticos llevados a cabo por el IGF-I, además promueve la neurogénesis *ex vivo* y en líneas celulares (D'Ercole *et al*, 1996).

Especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo

El estrés oxidativo es causado por desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y sistemas antioxidantes. Se consideran especies reactivas a moléculas que son tanto radicales libres como productos del metabolismo celular que pueden causar daño celular. Dentro del grupo de radicales libres se encuentran las ROS que comprenden moléculas como oxígeno atómico, el ozono, oxígeno singlete, superóxido, peróxido de hidrógeno, peroxinitrito y el radical hidroxilo (Bartosz, 2009). Las ROS pueden activar vías de señalización intracelular como MAPK, PI3-K, PLC- γ , JNK y JAK y, dependiendo de las concentraciones de las especies reactivas presentes, es posible regular la respuesta de sobrevivencia o inducir muerte neuronal a través de dichas cascadas moleculares (Martindale y Holbrook, 2002, Bartosz, 2009). Durante el estado de estrés oxidativo las ROS dañan un gran número de macromoléculas (ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos). El estrés oxidativo participa en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas, así como en la proliferación celular excesiva observada en células tumorales (Bartosz, 2009) figura 2.

Factores neurotróficos y estrés oxidativo

La mayor parte de los hallazgos acerca del papel que juegan los factores neurotróficos sobre el estrés oxidativo sugieren que estos factores contrarrestan dicho proceso. El NGF suprime la formación de radicales libres a través de la cascada de MAPK (Dungan *et al*, 1997); el pretratamiento con NGF de la línea celular P2 protege del estrés oxidativo causado por H_2O_2 (Satoh, 1999). La concentración de BDNF disminuye por efecto del estrés oxidativo causado por una dieta alta en grasas saturadas; este efecto está aunado a una disminución de la memoria espacial en ratas (Wu *et al*, 2004a). Además, después de una lesión cerebral, se ha observado que la dieta rica en ácido graso omega-3 revierte el estado de estrés oxidativo y normaliza las concentraciones de BDNF (Wu *et al*, 2004b). El ejercicio físico también es capaz de incrementar los niveles de BDNF y reducir las concentraciones de radicales libres en ratas (Radak *et al*, 2006). De acuerdo con lo anterior, la infusión de BDNF puede producir un efecto antioxidante después de la lesión en médula espinal de ratas (Joosten y Houweling, 2004). Asimismo, el NGF, BDNF y NT-4/5 tienen efectos protectores contra la toxicidad y el estrés oxidativo causado por 1-metil-4 fenilpiridino (MTT+) en ratas neonatales (Kirschner *et al*, 1996). Otro estudio demostró que el BDNF, NT-3 y NT4/5 pueden proteger de la muerte neuronal inducida por estrés oxidativo activando las vías de MAPK y PI3-K *in vitro* (Skaper *et al*, 1993). El estrés oxidativo inducido por la proteína β -amiloide y por H_2O_2 modula receptores a neurotrofinas, disminuyendo la expresión del receptor TrkA y aumentando la expresión del receptor p75 (Olivieri *et al*, 2002). Por su parte, el NGF promueve la sobrevivencia celular a través de la regulación del factor de transcripción de la proteína ligada al elemento de respuesta a AMPc (CREB) ante el estrés oxidativo causado por ROS (Bedogni *et al*, 2003).

Existe amplia evidencia de que algunos factores de crecimiento promueven una respuesta antioxidante ante un estado de estrés oxidativo (Wu *et al*, 2004a, Dorrel *et al*, 2009) figura 1. Los radicales libres de oxígeno también pueden inducir la activación de receptores a factores de crecimiento. La exposición a la luz ultravioleta, al H_2O_2 y a la yodoacetamida SH-alcalina promueve la autofosforilación del receptor EGF (Knebel *et al*, 1996, Ravid *et al*, 2002; Sachsenmaier *et al*, 1994, Warmuth *et al*, 1994) y del receptor a insulina (Coffer *et al*, 1995). La luz ultravioleta, además de inducir la activación del receptor EGF, también activa las cascadas de señalización de PLC y de Ras (Huang *et al*, 1996). Por otro lado, los factores de crecimiento son capaces de activar vías que llevan a la producción de ROS. El EGF es capaz de activar a la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), la cual puede generar altos niveles del radical de óxi-

do nítrico en un modelo de glaucoma neuropático en astrocitos (Liu y Neufeld, 2007). Además, el EGF y PDGF pueden generar también la producción de H_2O_2 (Sundaresan et al, 1995; Bae et al, 1997). Existen estudios que demuestran que la insulina y el IGF-I pueden activar vías que favorecen la generación de ROS (Papaconstantinou, 2009). Por otro lado, los mecanismos celulares desencadenados por la interacción entre los factores de crecimiento y ROS han sido poco explorados. Sin embargo, se ha descrito la participación de algunas cascadas de señalización que involucran a ROS y factores de crecimiento que pueden servir como inductores o estimuladores de defensas antioxidantes, las cuales tienen un papel en la reparación celular. La producción de una especie reactiva de oxígeno, como el H_2O_2 generada por PDGF, requiere la activación de la cascada de señalización mediada por PI3-K (Bae et al, 2000). También se ha observado que el tratamiento con NGF, EGF o H_2O_2 induce la fosforilación de ERK y la activación de la cinasa p38 (Zhang y Jope, 1999), que el H_2O_2 activa a Akt mediante la interacción de EGF/PI3-K, y que el incremento de Akt protege de la apoptosis causada por estrés oxidativo (Wang et al, 2000). En neuronas corticales inmaduras la inhibición transitoria de PI3-K protege de estrés oxidativo mediando la activación de ERK (Levinthal y De Franco, 2004). Lo anterior indica la participación de las cascadas moleculares en respuesta de sobrevivencia celular tanto a factores de crecimiento como a ROS.

En contraste, se ha vislumbrado la participación de factores de crecimiento y cascadas moleculares desencadenadas por sus receptores como potenciadores de estrés oxidativo y muerte neuronal, en estados que implican pérdida de la homeostasis celular. La activación prolongada de los receptores para EGF puede disparar un daño neuronal oxidativo (Cha et al, 2000). La neurotrofina NT-4, a través de la activación de la cascada de las MAPK, puede proteger contra la apoptosis o por el contrario, puede potenciar la necrosis (Lobner y Liot, 2004). El BDNF y NT-4 inducen muerte neuronal, por el incremento de estrés oxidativo (Hwang et al, 2002). Asimismo, la insulina puede actuar como neuroprotector o agente neurotóxico por medio de la activación de distintas vías de señalización molecular a través de las subunidades del receptor NMDA (Noh et al, 1999). El EGF también puede causar muerte neuronal a través de las cascadas de la activación de las proteínas cinasas ERK, PKA y PKC (Cha et al, 2000). También se observó *in vitro* que el H_2O_2 , a través de la activación de Akt, promueve una respuesta apoptótica mediada por FOXO3a (Ankie et al, 2006, van Gorp et al, 2006). Se ha propuesto que las cascadas de señalización como MAPK y PI3-K pueden ser activadas tanto por ROS como por factores de crecimiento, para promover la sobrevivencia o la respuesta de muerte celular (Martindale y Holbrook, 2002) figuras 1,2.

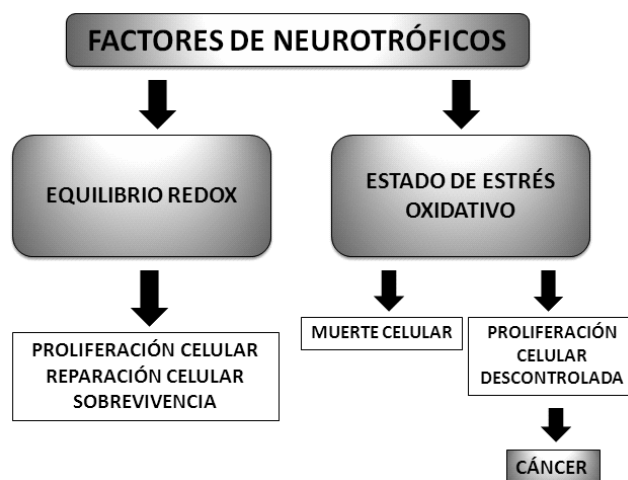


Figura 1. Esquema que muestra los posibles efectos de los factores neurotróficos en un equilibrio de óxido-reducción (redox) o en estado de estrés oxidativo en las células nerviosas.

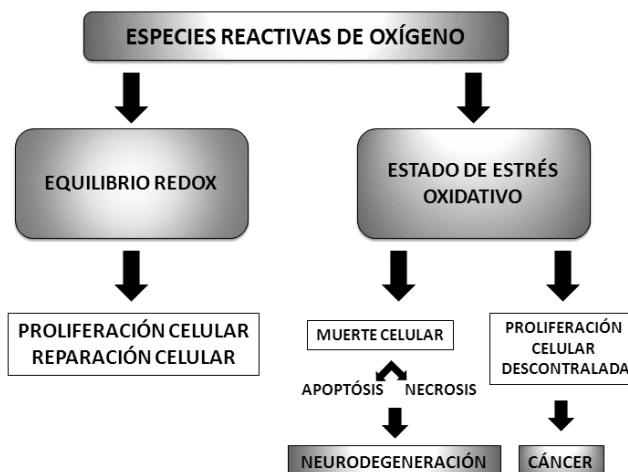


Figura 2. Esquema que muestra los posibles efectos de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en un equilibrio de óxido-reducción (redox) o en estado de estrés oxidativo en las células nerviosas.

Factores neurotróficos, especies reactivas de oxígeno y proliferación celular

Los factores de crecimiento y las ROS están relacionadas con la proliferación celular en distintos tipos celulares. Aunque la participación de los factores de crecimiento y sus receptores está relacionada principalmente con proliferación celular durante el desarrollo, también existe amplia evidencia de que la expresión de estos factores y de sus receptores promueve la proliferación patológica que conlleva el perfil cancerígeno en las células nerviosas (Waterfield et al, 1985; Le Roith, 2003; Pillay et al, 2009; Thiele et al, 2009). Asimismo, los niveles bajos y prolongados de ROS en las células están involucrados en la proliferación

descontrolada del proceso tumoral (Federico *et al*, 2007; Schetter *et al*, 2009, Weinberg y Chandel, 2009). Se observó que el incremento en la actividad de Akt puede modular dos respuestas; la protección ante apoptosis y progresión del ciclo celular no controlado (Kandel *et al*, 2002, Los *et al*, 2009). Nogueira *et al*, (2008) demostraron que la activación intensa y prolongada de la proteína Akt es capaz de incrementar los niveles de ROS, lo que determina las respuestas de replicación o muerte celular. Lo anterior sugiere que el aumento de ROS extracelular induce diferentes respuestas, como la vía molecular que activa Akt, en la que los factores de crecimiento podrían estar participando en la determinación de dichas respuestas.

CONCLUSIONES

La señalización molecular en la célula es muy compleja, al involucrar la activación e inhibición sincronizada de distintas moléculas. En un equilibrio de óxido-reducción, las especies reactivas de oxígeno (ROS) actúan como moléculas señalizadoras en diferentes vías que incluyen la activación de sistemas antioxidantes reparadores en las células figura 2. Además, las ROS actúan como segundos mensajeros en la activación tanto de proteínas como de factores de crecimiento (Bartosch, 2009). Por otra parte, los factores de crecimiento, al ser activados de manera continua, pueden incrementar las concentraciones intracelulares de ROS. Recién se ha demostrado que la señalización de ROS y factores de crecimiento convergen en algunas vías moleculares que pueden promover paradójicamente dos efectos distintos; sobrevivencia o muerte celular, lo que sugiere que la diferencia es el estado de óxido-reducción que se encuentre presente en las células. La activación de señales que inducen muerte celular es ocasionada en presencia de un estado de estrés oxidativo. La pérdida crónica del equilibrio de óxido-reducción es uno de los factores determinantes en el proceso de neurodegeneración progresiva que está presente en las enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, Huntington y esclerosis lateral amiotrófica (ELA) figura 1. Por otra parte, la pérdida de la regulación de la señalización de vías por medio de las cuales ejercen sus efectos los factores de crecimiento puede inducir una proliferación descontrolada, dando como resultado células tumorales, proceso que también va acompañado de un estado de estrés oxidativo crónico. Por lo tanto, la regulación en la interacción de los mecanismos de señalización activados tanto por los factores de crecimiento como por ROS es de vital importancia para mantener la sobrevivencia y homeostasis en las células, incluidas las neuronas. Comprender el comportamiento de la convergencia en la señalización activada por ROS y los factores de crecimiento nos llevará a dilucidar herramientas terapéuticas futuras contra enfermedades que produzcan

muerte celular, como ocurre en las enfermedades neurodegenerativas o contra una proliferación celular excesiva, como sucede en el cáncer cerebral.

Agradecimientos

Beca posdoctoral DGAPA-UNAM 2009-2010.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor: An NGF-related neurotrophin, in Loughlin S, Fallon J (Eds): Neurotrophic Factors. San Diego, Calif, Academic Press, 1993. pp 257-284.
2. Hefti F. Pharmacology in neurotrophic factors. *Annu Rev Pharmacol* 1997; 37: 239-67.
3. Levi-Montalcini R, Hamburger, V. Selective growth stimuli effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J experim zool* 1951; 116: 321-61.
4. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor for mammalian brain. *EMBO* 1982; 1: 549-53.
5. Ernfors P, Ibáñez CF, Ebendal T, Olson L, Persson H. Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. *PNAS* 1990; 87: 5454-8.
6. Hallbröök F, Ibáñez CF, Persson H. Evolutionary studies of the growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. *Neuron* 1991; 6: 845-58.
7. Götz R, Köster R, Winkler C, Lottpeich F, Scharf M, Thoenen H. Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. *Nature* 1994; 362: 266-9.
8. Nilsson AS, Fainzilber M, Falck P, Ibáñez CF. Neurotrophin-7: a novel member of the neurotrophin family from the zebrafish. *FEBS Lett* 1998; 424: 285-90.
9. Minichiello L. TrkB signaling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 850-60.
10. Teng KK, Hempstead BL. Neurotrophins and their receptors: signaling trios in complex biological system. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 35-48.
11. Franke TF, Kaplan DR, Cantley LC. PI3-K/AKT block apoptosis. *Cell* 1997; 88: 435.
12. Volosin M, Trotter C, Craggolini A, Kenchappa RS, Light M, Hempstead BL, *et al*. Induction of proneurotrophins and activation of p75NTR mediated apoptosis via neurotrophin receptor interacting factor (NRIF) in hippocampal neurons after seizures. *J Neurosci* 2008; 28: 9870-9.
13. Gómez-Pinilla F, Knauer DJ, Nieto-Sampedro M. Epidermal growth factor immunoreactivity in the rat brain. Development and cellular localization. *Brain Res* 1998; 498: 385-90.
14. Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J, Phung Y, Pedersen RA, Werb Z, Derynck R. Epithelial immaturity multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature* 1995; 376: 337-41.
15. Fallon JH, Seroogy KB, Loughlin SA, Morrison RS, Bradshaw RA, Knauer DJ, *et al*. Epidermal growth factor immunoreactive material in the central nervous system: location and development. *Science* 1984; 224: 1107-9.
16. Bazley LA, Gullick WJ. The epidermal growth factor receptor family. *Endocr Rel Cancer* 2005; 12: S17-S27.
17. Yamada M, Ikeuchi T, Hatanaka H. The neurotrophic action and signalling of epidermal growth factor. 1997. *Prog Neurobiol* 51: 19-37.
18. Sánchez-González P, Jallali K, Villalobo A. Calmodulin-mediated regulation of epidermal growth factor. *FEBS J* 2010; 277: 327-42.
19. Lin SY, Makino K, Xia W, Matin A, Wen Y, Kwong KY, *et al*. Nuclear localization of EGF receptor and its potential new role as a

- transcription factor. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 802-8.
20. Morrison RS, Sharma A, de Vellis J, Bradshaw RA. Basic fibroblast growth factor supports the survival of cerebral cortical neurons in primary culture. *PNAS* 1986; 83: 7537-41.
 21. Hall H, Williams EJ, Moore SE, Walsh FS, Prochiantz A, Doherty P. Inhibition of FGF-stimulated phosphatidylinositol hydrolysis and neurite outgrowth by a cell-membrane permeable phosphopeptide. *Curr Biol* 1996; 580-7.
 22. Dono R. Fibroblast growth factor as regulators of central nervous system development and function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R867-81.
 23. Iwata T, Hevner RF. Fibroblast growth factor signaling in development of the cerebral cortex. *Dev Growth Differ* 2009; 51: 299-323.
 24. Mason I. Initiation to end point: the multiple roles of fibroblastic growth factors in neural development. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 583-96.
 25. Orniz DM, Itho M. Fibroblast growth factors. *Genome Biol*, 2001, 3005-1-3005-11.
 26. Knights V, Cook SJ. De-regulated FGF receptors as therapeutic targets in cancer. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 105-117.
 27. Hall A, Glese NA, Richardson WB. Spinal cord oligodendrocytes develop ventrally derived progenitor cells that express PDGF alpha receptors. *Development* 1996; 122: 4085-94.
 28. Klint P, Cleasson Welsh. Signal Transduction by fibroblast growth factor receptor. *Front Biosci* 1999; 4: D165- 177.
 29. Lund PK, Moats-Staats BM, Haynes MA, Simmons JG, Jansen M, D'Ercole AJ, et al. Somatomedin-C/Insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-II mRNAs in rat fetal and adult tissues. *J Biol Chem* 1986; 261: 14540-14544.
 30. Lichtenwalner RJ, Forbes ME, Sonntag WE, Riddle DR. Adult-onset deficiency in growth hormone and insulin-like growth factor-I decreases survival of dentate granule neurons: Insight into the regulation of adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci Res* 2006; 83: 199-210.
 31. Radcliff K, Tang TB, Lim J, Zhang Z, Abedin M, Demer L L, et al. Insulin-like growth factor I regulates proliferation and osteoblastic differentiation of calcifying vascular cells via extracellular signal-regulated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulat Res* 2005; 96: 398-40.
 32. Rotwein P, Burgess SK, Milsbrant JD, Krause JE. Differential expression of insulin-like growth factor genes in rat central nervous system. *PNAS* 1988; 85: 265-9.
 33. Giovannone B, Scadaferri ML, Federici M, Porzio O, Lauro D, Fusco A, et al. Insulin receptor substrate (IRS) transduction system: distinct and overlapping signaling potential. *Diabet Met Res Rev* 2000; 16: 434-441.
 34. Bondy CA, Cheng CM. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. *Eur J Pharmacol* 2004; 490:25-31.
 35. Choi YS, Cho HY, Hoyt KR, Naegle JR, Obrietan K. IGF-1 receptor mediated ERK/MAPK signaling couples status epileptics to progenitor cell proliferation in the sub granular layer of the dentate gyros. *Glia* 2008; 56: 791-800.
 36. D'Ercole AJ, Ye P, Calikoglu AS, Gutierrez-Ospina G. The role of the insulin-like growth factor in the central nervous system. *Mol Neurobiol* 1996; 13: 227-55.
 37. Bartosz G. Reactive oxygen species: Destroyers or messengers?. *Biochem Pharmacol* 2009; 77: 1303-15.
 38. Martindale JL, Holbrook NJ. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. *J Cell Physiol* 2002; 192: 1-15.
 39. Dungan LL, Creedon DJ, Johnson EM, Holtzman M. Rapid suppression of free radical formation by nerve growth factor involves the mitogen-activated protein kinase pathway. *PNAS* 1997; 94: 4086-91.
 40. Satoh T, Sakai N, Enokido Y, Uchiyama Y, Hatanaka H. Free radical independent protection by nerve growth factor and Bcl-2 of PC12 cells from hydrogen peroxide-tiggered apoptorsis. *J Biochem* 1999; 120: 540-6.
 41. Wu A, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF level, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 2004; 21: 1457-67.
 42. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. The interplay between oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 1699-1707.
 43. Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Jakus J, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int* 2006; 49: 387-92.
 44. Joosten EA, Houweling DA. Local acute application of BDNF in the lesioned spinal cord anti-inflammatory and antioxidant effects. *Neuroreport* 2004; 15: 1163-1166.
 45. Kirschner PB, Jenkins BG, Schulz JB, Finkelstein SP, Matthews RT, Rosen BR, et al. NGF, BDNF and NT-3 protect against MPP+ toxicity and oxidative stress in neonatal animals. *Brain Res* 1996; 713: 178-85.
 46. Skaper SD, Negro A, Facci L, Del Toso R. Brain-derived neurotrophic factor selectively rescue mesencephalic dopaminergic neurons from 2,4,5- trihydroxyphenilalanine-induces injury. *J Neurosci Res* 1993; 34: 478-87.
 47. Olivieri G, Otten U, Meier F, Baysang G, Dimitriades-Schmutz B, Müller-Spahn F, et al. Oxidative stress modulates tyrosine kinase receptor A and p75 receptor (low-affinity nerve growth factor receptor) expression in SHSY5Y neuroblastoma cells. *Neurol Clin Neurophysiol* 2002; 2002: 2-10.
 48. Bedogni B, Pani G, Colavitti R, Riccio A, Borrello S, Murphy M, et al. Redox regulation of cAMP-responsive element-binding protein and induction of manganous superoxide dismutase in nerve growth factor-dependent cell survival. *J Biol Chem* 2003; 278: 16510-16519.
 49. Dorrell MI, Aguilar E, Jacobson R, Yanes O, Gariano R, Heckenlied J, et al. Antioxidant or neurotrophic factor treatment preserves function in a mouse model of neovascularization-associated oxidative stress. *J Clin Inves* 2009; 119: 611-23.
 50. Knebel A, Rahmsdorf HJ, Ullrich A, Herrlich P. Dephosphorylation of receptor tyrosine kinases as target of regulation by radiation, oxidants or alkylating agents. *EMBO* 1996; 15: 5314-25.
 51. Ravid T, Sweeney C, Gee P, Carraway KL, Goldkorn T. Epidermal growth factor receptor activation under oxidative stress fails to promote c-Cbl mediated down-regulation. *J Biol Chem* 2002; 277: 31214-9.
 52. Sachsenmaier C, Radler-Poh A, Zinck R, Nordheim A, Herrlich P, Rahmsdorf HJ. Involvement of growth factor receptors in the mammalian UVC response. *Cell* 1994; 963-72.
 53. Warmuth I, Harth Y, Matsui MS, Wang N, DeLeo VA. Ultraviolet radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 1994; 54: 374-6.
 54. Coffey PJ, Burgering BM, Peppelenbosch MP, Bos JL, Kruijer W. UV activation of receptor tyrosine kinase activity. *Oncogene* 1995;11:561-9.
 55. Huang RP, Wu JX, Fan Y, Adamson ED. UV activates growth factor receptors via reactive oxygen intermediates. *J Cell Biol* 1996; 133: 211-20.
 56. Liu B, Neufeld AH. Activation of epidermal growth factor receptors in astrocytes: from development to neural injury. *J Neurosci Res* 2007;85:3523-9.
 57. Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ, Irani K, Finkel T. Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science* 1995; 270: 296-9.
 58. Bae YS, Kang SW, Seo MS, Baines IC, Tekle E, Chock PB, et al. Epidermal growth factor (EGF)-induced generation of hydrogen

- peroxide. Role in EGF receptor-mediated tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1997; 272: 217-21.
59. Papaconstantinou J. Insulin/IGF-1 and ROS signaling pathway cross-talk in aging and longevity determination. *Mol Cell Endocrinol* 2009;299: 89-100.
 60. Zhang L, Jope RS. Oxidative stress differentially modulates phosphorylation of ERK, p38 and CREB induced by NGF or EGF in PC12 cells. *Neurobiol Aging* 1999; 20: 271-8.
 61. Wang X, McCullough, Frankel TF, Holbrook NJ. Epidermal growth factor receptor-dependent Akt activation by oxidative stress enhances cell survival. *J Biol Chem* 2000; 275: 14624-31.
 62. Levinthal DJ, De Franco DB. Transient phosphatidylinositol 3-kinase inhibition protects immature primary cortical neurons from oxidative toxicity via suppression of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* 2004; 279:11206-13.
 63. Cha YK, Kim YH, Ahn YH, Koh JY. Epidermal growth factor induces oxidative neuronal injury in cortical culture. *J Neurochem* 2000; 75: 298-303.
 64. Lobner D, Liot G. Role of MAPK/ERK in neurotrophin-4 potentiation of necrotic neuronal death. *Neurochem Res* 2004; 29: 2303-9.
 65. Hwang JJ, Choi SY, Koh JY. The role of NADPH oxidase, neuronal nitric oxide synthase and poly(ADP ribose) polymerase in oxidative neuronal death induced in cortical cultures by brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4/5. *J Neurochem* 2002; 82: 894-902.
 66. Noh KM, Lee JC, Ahn YH, Hong SH, Koh JY. Insulin-induced oxidative neuronal injury in cortical culture: mediation by induced N-methyl-D-aspartate receptors. *IUBMB Life* 1999; 48: 263-9.
 67. Van Gorp AGM, Pomeranz KM, Birkenkamp KU, Hui RY, Lam EWF, Coffey PJ. Chronic Protein Kinase B (PKB/c-akt) Activation Leads to Apoptosis Induced by Oxidative Stress-Mediated Foxo3a Transcriptional Up-regulation. *Cancer Res* 2006; 66: 10760-9.
 68. Waterfield MD. Two distinct mechanisms involving growth factors employed in subversion of growth regulation of oncogenes. *Prog Med Virol* 1985; 32: 129-41.
 69. Le Roith D. The insulin-like growth factor system. *Exp Diabetes Res* 2003. 205-12.
 70. Pillay V, Allaf L, Wilding AL, Donoghue JF, Court NW, Greenall SA, Scott AM, Johns TG. The plasticity of oncogene addiction: implications for targeted therapies directed to receptor tyrosin kinase. *Neoplasia* 2009; 11: 448-58.
 71. Thiele CJ, Li Z, McKee AE. On Trk - the Trk signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5962-7.
 72. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007; 212: 2381-6.
 73. Schetter AJ, Heegaard NH y Harris CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokines and p53 pathways. *Carcinogen* 2010; 31: 37-49.
 74. Weinberg F, Chandel NS. Reactive oxygen species-dependent signaling regulates cancer. *Cell Mol Life Sci* 2009. 66: 3663-73.
 75. Kandel ES, Skeen J, Majewski N, Di Cristofano A, Pandolfi PP, Feliciano CF, Gartel A, Hay N. Activation of Akt/protein kinase B overcomes a G(2)/m cell cycle checkpoint induced by DNA damage. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 7831-41.
 76. Los M, Maddika S, Erb B, Schulze-Osthoff K. Switching Akt: from survival signaling to deadly response. *Bioessays* 2009;31:492-5.
 77. Nogueira V, Park Y, Chen CC, Xu PZ, Chen ML, Tonic I, Untermann T, Hay N. Akt determines replicative senescence and oxidative or oncogenic premature senescence and sensitize cells to oxidative apoptosis. *Cancer Cell* 2008; 14: 458-70.