



HAL
open science

La familia trk de receptores de las neurotrofinas y el receptor p75, un caso de caracterización de hipótesis múltiples en la historia del factor de crecimiento nervioso (NGF)

Enrique Wulff Barreiro

► **To cite this version:**

Enrique Wulff Barreiro. La familia trk de receptores de las neurotrofinas y el receptor p75, un caso de caracterización de hipótesis múltiples en la historia del factor de crecimiento nervioso (NGF). IX Congreso de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas, Sep 2005, Cadix, España. hal-01232275

HAL Id: hal-01232275

<https://hal.science/hal-01232275>

Submitted on 23 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

LA FAMILIA *trk* DE RECEPTORES DE LAS NEUROTROFINAS Y EL RECEPTOR p75, UN CASO DE CARACTERIZACIÓN DE HIPÓTESIS MÚLTIPLES EN LA HISTORIA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO (NGF)

Enrique Wulff Barreiro. CSIC-Cádiz.

La órbita del oncogén *trk* revela la independencia actual de las distintas hipótesis en competencia formuladas en el momento de su descubrimiento. Un conflicto de intereses se produce en el grupo que lo identificó como el receptor para el factor de crecimiento nervioso (NGF). Un supuesto auxiliar, a propósito de la importancia cardinal del receptor de baja afinidad p75, produjo que la consistencia del grupo adoptase pautas de competencia. El nivel de provocación afectó a la iniciativa conjunta. En un ambiente que recuerda el desmentido a Stehelin por parte de Varmus y Bishop.

Hoy en día las funciones del receptor p75 se califican de enigmáticas, aceptándose que todas las neurotrofinas interactúan con dos tipos de receptores: el específico al ligando de la familia de los Trk y el receptor en combinación p75 (de similitudes estructurales con el factor de necrosis tumoral y en conexión con el desarrollo de fibras ópticas).

En éste contexto se analizan los artículos concernientes a ésta materia incluidos en la base de datos ISI. Categorizándolos en un sistema de descriptores, de acuerdo con su fecha de publicación. Se aproximan los vectores temporales completos parametrizando el análisis con un modelo de crecimiento en base a la función gompertziana.

En razón a los criterios de presentación de autoridades como Rita Levi-Montalcini, Luigi Cavalli-Sforza, Rodolfo Llinás y Victor McKusick se selecciona el material componiendo una base de datos con 371 registros. Estos datos sugieren la oportunidad para las ciencias históricas del testeo no discriminado de hipótesis múltiples.

LA FAMILIA *trk* DE RECEPTORES DE LAS NEUROTROFINAS Y EL RECEPTOR *p75*, UN CASO DE CARACTERIZACIÓN DE HIPÓTESIS MÚLTIPLES EN LA HISTORIA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO (NGF)

Enrique Wulff Barreiro. CSIC-Cádiz.

INTRODUCCIÓN.-

Hubo un tiempo en que los científicos compartían libremente materiales biológicos y datos genéticos. Hoy, cuando las secuencias genéticas, los microorganismos y los animales de investigación, los algoritmos informáticos, las conferencias universitarias e incluso las técnicas quirúrgicas entran en el dominio intelectual, no es ya así. En términos generales, un ‘objeto de frontera’ es un concepto del que cabe aducir se producen distintos reclamos de prioridad que afectan a su estatus legal y social. Entendemos que se produjo un conflicto de intereses en el grupo que identificó el oncogén *trk*. Que se definió un dominio de frontera al aparecer la hipótesis auxiliar referente al papel del receptor de baja afinidad *p75*.

El oncogén *Trk* fue, por tanto, identificado por Mariano Barbacid en 1991 como el receptor del factor de crecimiento nervioso. Ésta familia de proteínas tirosín quinasas son los receptores de las neurotrofinas.

Las neurotrofinas son factores que hacen aumentar las potencialidades para el crecimiento de las células nerviosas. Historicamente, el primer factor de crecimiento identificado fue el factor de crecimiento nervioso (NGF) por Rita Levi-Montalcini. La regulación de los factores de crecimiento en el desarrollo neuronal ha hecho que la distinción entre factores de crecimiento y factores neurotróficos no resulte útil, asumiéndose los numerosos efectos sobre células no neuronales (especialmente células inmunes) de las neurotrofinas. En razón de la apreciación actual del amplio abanico de acciones de estas moléculas la definición “en marcha” de las neurotrofinas abarca la maduración, regeneración, diferenciación e incluso muerte neuronal entre otros aspectos.

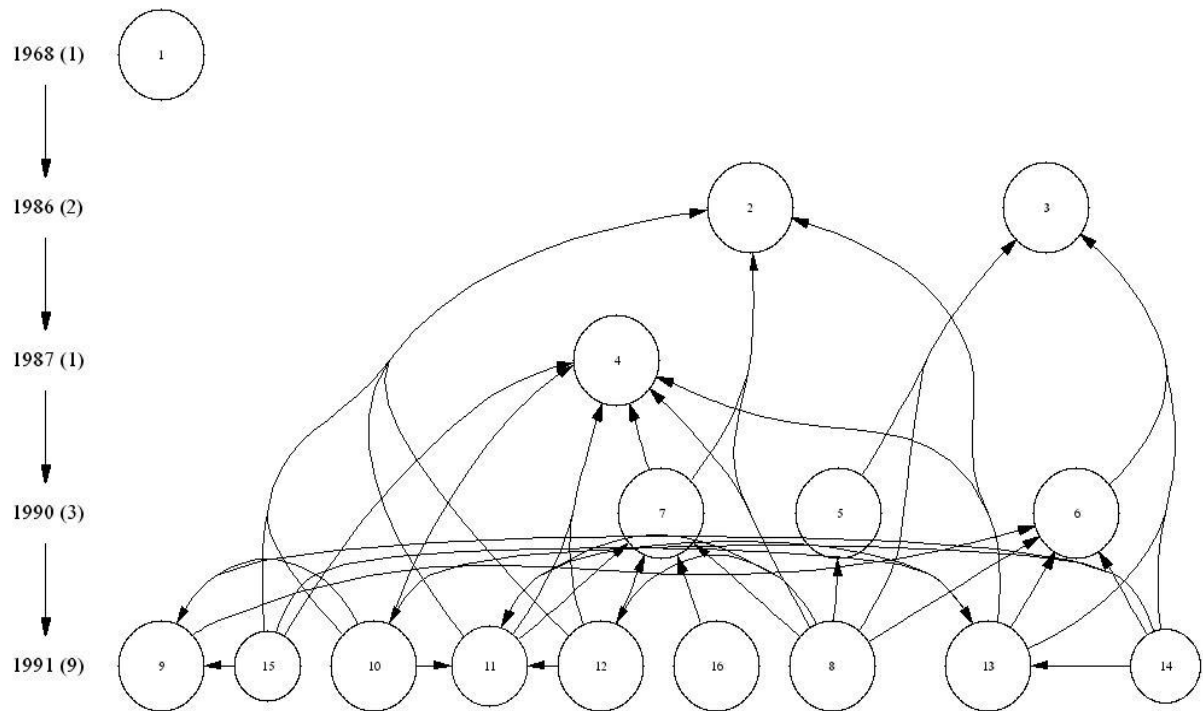
Los receptores de los factores de crecimiento neuronal regulan temporalmente la sensibilidad de las células a los factores de crecimiento en su entorno. Se dice que los receptores son transmembranales puesto que la respuesta de una célula a un particular factor de crecimiento depende de la expresión de los receptores específicos en la membrana celular. La información de las neurotrofinas se transmite a través de sus receptores hacia el interior de la célula traduciéndose en los efectos que se les adscribe.

De tal suerte que, una “nueva avenida de investigación para los neurobiólogos”, se abrió con el descubrimiento, en 1991, por un español, del receptor *Trk* para el factor de crecimiento nervioso (NGF).

OBJETIVO.-

Consultando la Figura 1, en 1985, un postdoc que trabajaba con Mariano Barbacid en el National Cancer Institute de Frederick, Maryland (Dionisio Martín Zanca), participó en el clonaje de un gen, llamado *trk*, procedente de células del cáncer del colon. [Art. 3] En 1987 y 1990 llegan a Frederick, Luis Parada y David Kaplan, [Art.9]. Barbara Hempstead y Moses Chao, del Cornell University Medical College, colaboran formándose el grupo Chao & Parada (26 de abril de 1991, “La proteína 75K está claramente implicada en la acción del factor de crecimiento nervioso (NGF)” [Art. 13]). Tres semanas antes, Barbacid había publicado un resultado casi idéntico, si bien, no hizo intervenir el receptor de baja afinidad [Art. 8].

Figura 1: Codificación de un receptor para el factor de crecimiento nervioso



Es éste un episodio que una prueba no paramétrica puede plantear estimando dos hipótesis rivales; cuando no se dispone de información a priori sobre la distribución de la población de autores que responden a las condiciones normativas de dos prácticas científicas enfrentadas.

Para un indicador de categoría temática la frecuencia observada muestra el mayor o menor empleo de palabras claves a la hora de analizar los registros que responden al cotejo entre la estructura de la base de datos SCI y la pregunta planteada. Las diferencias que se persiguen detectar, estiman la composición comparada de las carreras científicas de los Doctores Parada, Martín Zanca y Barbacid, con respecto al

oncogen' *trk*'. Para hacer esto, empleamos una prueba de Mann-Whitney computando el estadístico U, calculando una región de aceptación para la hipótesis nula y examinando la validez de dicha hipótesis. Postulado con el que se enuncia que el contenido científico de los programas que se comparan no difiere.

Tabla I: Prueba de Mann-Whitney para los contenidos científicos sobre *trk*

Pregunta: TS=TRK and AU={M-Z, Barbacid, Parada}	Estadístico U	Región de aceptación	Diferencia estadísticamente significativa entre los contenidos de la investigación
M-Z vs. Barbacid	24	(21, +∞)	Los contenidos no difieren
M-Z vs. Parada	53	(53, +∞)	Los contenidos no difieren
Parada vs. Barbacid	36	(39, +∞)	Diferencia significativamente detectable

El exámen de la Tabla I permite observar diferencias apreciables. Las subcolecciones más voluminosas de documentos publicados, sobre *trk*, y destacados en la base de datos SCI (ISI Thompson), son las de los autores Parada (41 artículos) y Barbacid (35). Estos dos líderes difieren con respecto a sus posiciones en una escala ordinal de categorías temáticas. Por otra parte, Martín Zanca resulta mucho más próximo a Barbacid que a Parada

El intervalo temporal escogido es 1986-2005. No obstante los indicadores de la base de datos Medline no usan el término 'Neurotrofina' hasta '1990' (como sugiere la pregunta por 'Neurotrophin * [mh] not 1991:2005 [dp]'); ni el de 'receptor del factor de crecimiento nervioso' hasta 1980 (como indica una interrogación siguiendo la expresión 'Receptors, Nerve Growth Factor [mh] not 1981:2005 [dp]'); ni tampoco 'receptor *trk*' hasta 1988 (lo que resuelve los datos obtenidos al formular la expresión de búsqueda 'Receptor, *trk** [mh] not 1989:2005 [dp]').

Puede aceptarse que el procedimiento de corrección y continuidad que ésta disimilitud sugiere sigue la traza del colaborador postdoctoral Martín Zanca.

Para el método experimental.-

Uno de los líderes (Barbacid) mantendrá que el oncogén *trk* es el receptor para el factor de crecimiento nervioso (NGF). Afirmando ésta hipótesis desde su descubrimiento del oncogén en 1985 hasta el día de hoy.

El otro líder (Parada) introduce un supuesto auxiliar, haciendo intervenir a la proteína p75, y formula otra hipótesis. Que en 1991 definirá el segundo campo "más caliente" en biología, para el ISI.

Para el método histórico.-

Ésta formulación de hipótesis múltiples, en competencia, para explicar un hecho que ha ocurrido, el descubrimiento del oncogén *trk* procedente de células de cancer de colon, es una oportunidad para expresar la suficiencia causal de la historiografía algorítmica.

Estas dos etiologías causales, relativas al universo de las publicaciones y su influencia, tienen en el mes de abril de 1991 (5 de abril en la revista Cell en el caso de Barbacid y 26 de abril en la revista Science en el de Parada) su umbral temporal. Posteriormente los dos españoles regresaron a Europa. Uno, en 1998, para dirigir el recién creado CNIO en el campus de la Universidad Carlos III, y el otro integrándose en un Instituto del CSIC en Salamanca.

Desde el punto de vista gráfico la convergencia de Chao con Parada (en 1991) fue portada de la revista Science (Nº 5005 de 26 de abril 1991). Un descubrimiento universitario para el científico de formación española que intervino en él como postdoc (cuya relativamente breve carrera junto a Barbacid parece producto de la adopción acrítica de los resultados de un modelo sobrenfatizado por factores sociales; una salida que recuerda a la del Dr Stehelin (también primer firmante de una contribución con la que se comunicaba un descubrimiento crucial) del programa laureado con el premio Nobel 1989 en Medicina (otorgado a Varmus y Bishop <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1989/>).

El desafío es ineliminable toda vez que en la actualidad las funciones del receptor p75 siguen siendo enigmáticas. (No careciendo tampoco de las dificultades propias de los ‘objetos de frontera’, y así el laborioso proceso que sigue el reconocimiento de los resultados españoles acerca de su papel en la apoptosis retinal.)

METODOLOGÍA.-

En cierta medida la Premio Nóbel de medicina 1986, Rita Levi-Montalcini, el director del departamento de fisiología de la Universidad de Nueva Cork, Rodolfo R. Llinás, el profesor emérito de genética de la Universidad de Stanford, Luigi L. Cavalli-Sforza, y el profesor de medicina genética de la universidad John Hopkins, Victor A. McKusick, han intervenido en éste programa de investigación presentando comunicaciones de otros autores ante la Academia de Ciencias de los EE.UU. En primer lugar, la “falta de consenso” se examina analizando el contenido de las contribuciones comunicadas por estos cuatro científicos.

El examen prosopográfico de los autores invita a situar el objeto de estudio dentro los problemas que retienen la atención de OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), una institución entre las fuentes de referencia en la materia. La entrada #164970 “Oncogene trk” (creada en Junio de 1986, y consultada en Junio de 1995, Junio de 1997, y Febrero del 2000) facilitó los documentos con los que se elaboró una base de datos (‘p75, trk’). Usando el software ProciteTM. Los documentos en ésta base de datos abarcan el período 1968-1991.

Buscamos todos los documentos incluídos en las listas de referencias de los artículos seleccionados. Incluimos estas referencias bibliográficas, en la base de datos ‘p75, trk’. Obtuvimos la información básica sobre estas publicaciones en la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina en Bethesda, Maryland, ‘Medline’. El objetivo consistió en perfilar el sistema de descriptores utilizados para describir su contenido; para ello utilizamos el campo #45 *Keywords* que facilita el software ‘Procite’.

La base de datos atendió, también, al análisis de las revisiones dedicadas a las proteínas tirosín kinasas antes de que se produjese el descubrimiento (en 1985) y a los receptores de las neurotrofinas después de que se evidenciase la falta de acuerdo entre los autores (1993).

Dificultad especial revistió el manejo del término 'p75'. Se utilizó la base de datos SCI al no haber sido aceptado por los indicadores de *Medline* como descriptor. El análisis de las series temporales a que dá lugar el empleo de la palabra clave 'p75' en SCI, sigue un tratamiento paralelo y aparte del que se desarrolla por medio de la base de datos que corre sobre ProCite™.

El intervalo temporal de 1968-1991 se reservó para verificar el desarrollo del interés científico en este tema. Se escogió el método del análisis del flujo de información como el más conveniente para la cuantificación de este archivo. Una vez expuesto el sistema de descriptores se computó su evolución temporal en base exponencial, intentándose también la aproximación de Gompertz al modo de "un proceso de crecimiento exponencial limitado por un retraso también exponencial" (los resultados se muestran en el Apéndice 2 (*Tabla IV, Figura 2*)).

En el apartado de introducción de esta comunicación se empleó el software HistCite™, para elaborar la Figura 1.

RESULTADOS.-

1121 palabras clave clasifican todos los aspectos utilizados por los flujos de información de una base de datos de 371 registros, elaborada con el software ProCite™. 5 de estos descriptores seleccionan el 80% de la base de datos.

Estos descriptores son:

- G - Growth factor
- N - Nerve growth factor
- O - Oncogene
- R - Receptors cell surface
- T - Tyrosine

Llevamos a cabo la producción de los índices G/S, N/S, O/S, R/S, T/S, donde S es la suma del 80% del total de los documentos recuperable por medio de este sistema de descriptores (G, N, O, R, T). Estos índices expuestos en el curso del tiempo dán una idea acerca del desarrollo histórico del tema y de la estructura de su dinámica.

Tabla II: Porcentaje del estudio de las neurotrofinas, sus receptores y los oncogenes en la base de datos 'p75, trk' (sobre ProCite™) (en %).

Año	100.G/S	100.N/S	100.O/S	100.R/S	100.T/S
1968	0.33	0.33			
1976	0.67	0.67			
1977	1.35	1.35			0.33

1979	0.33	0.33			
1980	2.37	1.35	0.33	1.35	
1981	1.35	1.01		0.33	
1982	1.69	1.69	0.67	0.67	
1983	1.35	1.01	2.71	1.01	0.67
1984	1.69	1.01	5.42	1.69	0.33
1985	5.76	4.74	7.11	2.71	1.35
1986	5.42	5.08	3.05	5.08	1.35
1987	4.06	4.06	2.37	2.71	0.33
1988	2.37	1.69	2.37	1.35	2.03
1989	7.79	6.1	5.08	5.42	4.06
1990	14.23	12.2	3.72	10.5	7.79
1991	12.88	11.86	9.49	8.47	10.84

A su vez la palabra clave 'p75' en la base de datos SCI selecciona 100 referencias. Se pueden distribuir en 17 categorías temáticas, como muestra la Tabla III.

Tabla III: Distribución por categorías temáticas de los artículos recuperados en la búsqueda por la expresión 'p75', durante el período 1968-1991 en la base de datos SCI.

Categoría temática	Nº de registros	%
Immunología	45	43.3
Biología molecular y bioquímica	13	12.5
Hematología	12	11.5
Biología celular	11	10.6
Oncología	11	10.6
Medicina experimental y de investigación	9	8.7
Ciencias multidisciplinares	5	4.8
Biología	4	3.8
Genética y Herencia	4	3.8
Cirugía	4	3.8
Transplantes	4	3.8
Neurociencia	3	2.9
Patología	3	2.9
Virología	3	2.9
Métodos de investigación bioquímicos	2	1.9
Gastroenterología y hepatología	2	1.9
Pediatría	2	1.9

*No se muestran 12 categorías temáticas, que apenas retienen la atención porcentual.

DISCUSIÓN.-

Vamos a contrastar las tendencias del interés científico que muestran muy gráficamente estas dos *Tablas* con el análisis de las dificultades empíricas y las hipótesis formuladas en los seis trabajos presentados ante la Nat.Acad.Sci. de los EE.UU.

Para Levi-Montalcini:

comunicado el 9 de agosto de 1993 – la imagen del debate es: ¿el Trk constituye el receptor de alta afinidad del NGF por sí mismo, o el receptor funcional representa un complejo del receptor de baja afinidad del NGF y de Trk?

y

comunicado el 3 de julio de 1997 - comunica el descubrimiento de unas pequeñas vesículas, que contienen hasta 1/3 del Trk total, y apoyan la hipótesis de que los receptores Trk transducen la señal del NGF desde la plataforma de una pequeña vesícula; a su vez sostiene que p75 no parece estar regulada hacia el interior desde la superficie de la célula en respuesta a NGF.

Para Luigi L. Cavalli-Sforza:

comunicado el 1 de abril de 1991 (y recibido para revisión el 21 de febrero de 1991) – la hipótesis es que el complejo receptor de alta afinidad del NGF es un sustrato de actividad tirosín kinasa.

Para Victor A. McKusick:

comunicado el 9 enero de 1995 – Trk contiene actividad intrínseca de la tirosín kinasa, localizada en el dominio citoplasmático, y se piensa que la actividad de la kinasa representa el paso inicial en el camino intracelular de la transducción de la señal del NGF. En células cerebrales la específica asociación del Trk no se observó con el p75.

Para Rodolfo R. Llinás:

comunicado el 29 de septiembre de 1997.- trkC es el transductor más probable de la acción de la neurotrofina 3 en el desarrollo del corazón; y a p75 le falta actividad enzimática intrínseca.

La forma protooncogénica de *trk* descubierta por Barbacid en 1985, resulta identificada como la codificación del receptor del NGF, la que caracteriza a los receptores del NGF.

En cuanto a la proteína de superficie celular, designada como p75, el mensaje permanece oscuro.

Si examinamos la Fig.1 [ver Art.2], encontramos la expresión inicial, en ratas y en 1986, del gen que codifica al receptor de baja afinidad del NGF humano. Es el programa del Dr. Chao, del que forma parte el Art.15, un estudio con una forma quimérica de p75. Asimismo en la contribución del Dr.Barde, Art.7, se expresan propiedades biofísicas, permaneciendo la relevancia fisiológica del p75, sin aclarar.

Por otra parte el artículo11 facilita resultados cruciales con la “marca” de los receptores de superficie celular de la familia de las proteínas tirosín kinasas para los receptores de alta afinidad del NGF. Juntos los artículos 11 y 12 avanzaron que los receptores de alta afinidad de NGF contenían una subunidad de ensamblamiento distinta a la p75.

Como vemos, el énfasis en la idea de descubrimiento múltiple, de la que toma el título ésta comunicación, las relaciones interpersonales en que entraron los científicos, su *milieu*, atiende mejor al éxito del ‘supuesto director’ que estructura el programa en razón de la posición prominente del descubrimiento inicial (protoncogén *trk*). El alcance de las dificultades empíricas sugeridas por el supuesto auxiliar (*p75*) actúa estimulando la capacidad para resolver problemas del programa principal (*trk*) no resueltos por el auxiliar (*p75*), al tiempo que resuelve todos los por éste último planteados.

CONCLUSIÓN.-

El aserto formulado en el resumen acerca de la general aceptación del modelo heterodímero *p75/Trk*, que en la Figura 1 defienden los artículos 9, 15, 10, 13 y 14, se encuentra con la falta de evidencia bioquímica (estudios de inmunoprecipitación) en cuanto a la interacción entre los receptores *p75* y *Trk* (como sostienen los artículos 6, 5, 8, 3, 12 y 11).

p75 fué considerado un ‘objeto biológico a la deriva’ durante la década 1994-2004.

Sólo la promesa de utilidad terapéutica de las neurotrofinas como agente clínico parece haber relanzado la hasta hoy incompleta comprensión de los complejos mecanismos moleculares a través de los que ejercen sus acciones.

BIBLIOGRAFÍA.-

- AKANUMA, A. (1978) "Parameter analysis of Gompertz function growth model in clinical tumors". *European Journal of Cancer*, 14 , 681-688.
- BARBACID, M. (1993) "Nerve growth factor: a tale of two receptors." *Oncogene*, 8, 2033-2042.
- BARKER, P.A. (2004) "P75NTR is positively promiscuous: novel partners and new insights". *Neuron*, 42, 529-533.
- BROZEK, V. y KAREN, P. (1979) "Dynamics of information flow in the field of rare earth carbides research". *Scientometrics*, 1(4), 339-357.
- CHERFAS, J. (1994, December 12) "Does Trk protein act alone, or is it a conspiracy?". *Current Contents*, 22(50), 3-5.
- CLELAND, C.E. (2001) "Historical science, experimental science, and the scientific method". *Geology*, 29(11), 987-990.
- CONOVER, W.J. (1980) *Practical nonparametric statistics*. 2nd ed. New York, Wiley.
- CUADROS, M.A.; COLTEY, P.; NIETO, M^a.C. y MARTIN, C. (1992) "Demonstration of a phagocytic cell system belonging to the hemopoietic lineage and originating from the yola sac in the early avian embryo". *Development*, 115, 157-168.
- EGGHE, L. y ROUSSEAU, R. (1990) *Introduction to informetrics*. Amsterdam, Elsevier.
- FRADE, J.M^a.; RODRÍGUEZ-TÉBAR, A. y BARDE, Y.-A. (1996) "Induction of cell death by endogenous nerve growth factor through its p75 receptor". *Nature*, 383, 166-168.
- GARFIELD, E.; PUDOVKIN, A.I. y ISTOMIN, V.S. (2003) "[Why do we need Algorithmic Historiography?](#)" *Journal of the American Society for Information Science and Technology (JASIST)*, 54(5), 400-412.
- HE, X.-L. y FARCÍA, C. (2004). "Structure of nerve growth factor complexed with the shared neurotrophin receptor p75". *Science*, 304, 870-875.
- KRIMSKY, S. (2002). "Who owns academic work? Battling for control of intellectual property. By Corynne McSherry. Harvard University Press, 2001". *Nature medicine*, 8(4), 325.
- LAUDAN, R.; LAUDAN, L. y DONOVAN, A. (1988) "Testing theories of scientific change". En.: A. Donovan; L. Laudan y R. Laudan. *Scrutinizing science : empirical studies of scientific change*. Dordrecht [etc.], Kluwer, 3-44.

LEVIN, S.G. y STEPHAN, P.E. (1999) "Sociology of science - are the foreign born a source of strength for U.S.science?". *Science*, 285, 1213-1214.

LÓPEZ PIÑERO, J. M.^a y TERRADA, M.^a L. (1993). *Veinte años de investigación bibliométrica en el Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia*. Valencia, Universidad, CSIC.

MERTON, R.K. (1977) "Los descubrimientos múltiples como punto estratégico de investigación." En: R.K. Merton *La sociología de la ciencia. 2. Investigaciones teóricas y empíricas*. Madrid, Alianza.

PELLICER, A. (2004) "Contribución de los científicos españoles en Estados Unidos a la bioquímica". En: E. Muñoz. *Cuarenta años de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (1963-2003)*. Madrid, SECC, 227-248.

SCHERER, F.M. (2000) "The emigration of german-speaking economists after 1933". *Journal of Economic Literature*, XXXVIII, 614-626.

SHAPIN, S. y THACKRAY, A. (1974) "Prosopography as a research tool in history of science : the british scientific community 1700-1900." *History of Science*, 12(1), 1-28.

SIEGEL, G.J. (1998) *Basic neurochemistry : molecular, cellular and medical aspects*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

VECINO, E. (1998) "Las neurotrofinas y su uso en la clínica". *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 11.

WULFF BARREIRO, E. (1996) "Historia del descubrimiento del origen de la formación de los tumores: el programa del Dr. Barbacid en los albores de los estudios sobre oncogenes". *Llull*, 525-349.

APÉNDICE 1.-

Relación de artículos utilizados en la *Figura 1: Codificación de un receptor para el factor de crecimiento nervioso*. Con puntuación global de citas (PGC) [Acceso a la base de datos SCI, 5 de julio del 2005.].

1. LEVI MONTALCINI, R. y ANGELETTI, P.U. (1968) "Nerve growth factor". *Physiological Reviews* 48(3), 534-. PGC: 1668.
2. JOHNSON, D.; LANAHAN, A.; BUCK, C.R.; SEHGAL, A.; MORGAN, C.; MERCER, E.; BOTHWELL, M. y CHAO, M. (1986, 21 Nov.) "Expression and structure of the human NGF receptor". *Cell* 47(4), 545-554. PGC: 750.
3. MARTIN ZANCA, D.; HUGHES, S.H. y BARBACID, M. (1986, 27 Feb.) "A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences". *Nature* 319(6056), 743-748. PGC: 488.
4. RADEKE, M.J.; MISKO, T.P.; HSU, C.; HERZENBERG, L.A. y SHOOTER, E.M. (1987, 12 Feb.) "Gene-transfer and molecular-cloning of the rat nerve growth-factor receptor". *Nature* 325(6105), 593-597. PGC: 763.
5. KLEIN, R.; CONWAY, D.; PARADA, L.F. y BARBACID, M. (1990, 18 Mayo) "The *trkB* tyrosine protein-kinase gene codes for a 2nd neurogenic receptor that lacks the catalytic kinase domain". *Cell* 61(4), 647-656. PGC: 482.
6. MARTIN ZANCA, D.; BARBACID, M. y PARADA, L.F. (1990, Mayo) "Expression of the *trk* protooncogene is restricted to the sensory cranial and spinal ganglia of neural crest origin in mouse development". *Genes & Development* 4(5), 683-694. PGC: 296.
7. RODRIGUEZ TEBAR, A; DECHANT, G. y BARDE, Y.A. (1990, Abril) "Binding of brain-derived of brain-derived neurotrophic factor to the nerve growth-factor receptor". *Neuron* 4(4), 487-492. PGC: 517.
8. KLEIN, R.; JING, S.Q.; NANDURI, V.; O'ROURKE, E. y BARBACID, M. (1991, 5 Abril) "The *trk* protooncogene encodes a receptor for nerve growth-factor". *Cell* 65(1), 189-197. PGC: 1074.
9. KAPLAN, D.R.; MARTIN ZANCA, D. y PARADA, L.F. (1991, 14 Marzo) "Tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase-activity of the *trk* protooncogene product induced by NGF". *Nature* 350(6314), 158-160. PGC: 739.
10. HEMPSTEAD, B.L.; MARTIN ZANCA, D.; KAPLAN, D.R.; PARADA, L.F. y CHAO, M.V. (1991, 25 Abril) "High-affinity NGF binding requires coexpression of the *trk* protooncogene and the low-affinity NGF receptor". *Nature* 350(6320), 678-683. PGC: 899.
11. MEAKIN, S.O. y SHOOTER, E.M. (1991, Enero) "Molecular investigations on the high-affinity nerve growth-factor receptor". *Neuron* 6(1), 153-163. PGC: 129.
12. WESKAMP, G. y REICHARDT, L.F. (1991, Abril) "Molecular investigations on the high-affinity nerve growth-factor receptor". *Neuron* 6(1), 153-163. PGC: 221.
13. KAPLAN, D.R; HEMPSTEAD, B.L.; MARTIN ZANCA, D.; CHAO, M.V. y PARADA, L.F. (1991, 26 Abril) "The *trk* protooncogene product – a signal transducing receptor for nerve growth-factor". *Science* 252(5005), 554-558. PGC: 1011.
14. NEBREDA, A.R.; MARTIN ZANCA, D.; KAPLAN, D.R.; PARADA, L.F. y SANTOS, E. (1991, 26 Abril) "Induction by NGF of meiotic maturation of *Xenopus* oocytes expressing the *trk* protooncogene product". *Science* 252(5005), 558-560. PGC: 104.

15. YAN, H.; SCHLESSINGER, J. y CHAO, M.V. (1991, 26 Abril) "Chimeric NGF-EGF receptors define domains responsible for neuronal differentiation". Science 252 (5005), 561-563. PGC: 100.
16. THOENEN, H. (1991 Mayo) "The changing scene of neurotrophic factors". Trends in neurosciences 14(5), 165-170. PGC: 698.

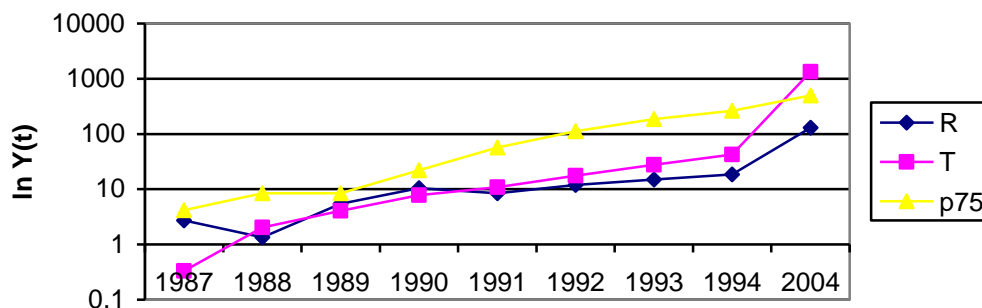
APÉNDICE 2.-

Tabla IV: Prognosis del desarrollo de los flujos informativos para los años 1992,1993,1994 y 2004.

Flujo de información	Y ₁₉₉₂	Y ₁₉₉₃	Y ₁₉₉₄	Y ₂₀₀₄	Nota
G	12.78	15.77	19.46	158.9	EXP
	16.97	21.19	26.35	187.54	GOM
N	10.78	13.17	16.09	118.9	EXP
	15.37	19.47	24.56	197.57	GOM
O (sin ajuste Gompertz)	8.68	10.61	12.96	95.78	EXP
					GOM
R	10.05	12.78	16.25	179.11	EXP
	11.91	14.92	18.59	129.2	GOM
T	5.9	7.74	10.14	150.89	EXP
	17.68	27.54	42.18	1345.06	GOM
p75	67.25	153.34	218.02	433.68	EXP
	112.55	185.45	261.67	496.08	GOM

Y₁₉₉₂, Y₁₉₉₃, Y₁₉₉₄, Y₂₀₀₄ son los volúmenes de información pronosticados en los años 1992, 1993, 1994 y 2004 expresados en porcentajes. Las designaciones EXP o GOMP expresan el método de extrapolación, bien el de la función exponencial, bien el de la de Gompertz.

Figura 2: Desarrollo de los flujos de información: R, T, p75.



Función de Gompertz. (Curve Expert 1.3 ©)
 R: $Y(t) = 212533.39 * \text{Exp} (- \text{Exp} (2.58 - 0.023 * t))$
 T: $Y(t) = 1948248.1 * \text{Exp} (- \text{Exp} (2.84 - 0.03 * t))$
 P75: $Y(t) = 5038558.1 * \text{Exp} (- \text{Exp} (2.67 - 0.022 * t))$

Agradecimientos : Dr. Andrés Jiménez (CITI, UCA), Dr. John Pezzullo (Georgetown University)