

## · 综述 ·

## 神经营养因子低亲和力受体 p75NTR 的表达及新药开发

倪 婕, 刘高翔, 廖 红\*

(中国药科大学药物科学研究院江苏省新药筛选重点实验室, 南京 210009)

**摘要** p75NTR 作为神经营养因子低亲和力受体, 可与各种配体和细胞内因子相互作用后对神经系统产生促存活或致凋亡的不同效应; 同时, 作为肿瘤坏死因子受体超家族的一员, 其在细胞凋亡和神经再生中发挥重要作用。p75NTR 的表达与其多潜能性之间密切相关, 因此, 了解 p75NTR 在各种类型细胞及损伤或疾病状态下的表达, 有助于对其功能或潜在作用进行更深入的研究。本文主要对 p75NTR 的表达进行综述, 并探讨目前靶向作用于 p75NTR 药物的研究和开发。

**关键词** 神经营养因子受体; p75NTR; 表达; 损伤; 神经退行性疾病; 药物靶点

中图分类号 Q42 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2015)06-0751-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150620

## Expression of p75 neurotrophin receptor and its role in drug development

NI Jie, LIU Gaoxiang, LIAO Hong\*

Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** p75 neurotrophin receptor (p75NTR) is a low-affinity nerve growth factor receptor. It can interact with a variety of ligands and intracellular factors to play the prosurvival or proapoptotic role in the nervous system. Besides, it plays an important role in apoptosis and nerve regeneration as a member of tumor necrosis factor receptor (TNFR) superfamily. More recently, a close relationship between p75NTR expression and pluripotency has been described. Thus, understanding the function of p75NTR has been challenging because it mediates many different cellular activities depending on the specific cell type and its physiological state. This review focuses on the expression of p75NTR and potential drug development targeting p75NTR.

**Key words** neurotrophin receptor; p75NTR; expression; injury; neurodegenerative disease; drug target

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81271338) and the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No. 20130096110011)

神经营养因子低亲和力受体 p75NTR 是最早克隆鉴定的神经营养素受体<sup>[1]</sup>, 是相对分子质量为 75 kD 的 I 型跨膜糖蛋白, 最初从人黑色素瘤细胞系 A785 中获得。近年来随着对 p75NTR 信号转导机制研究的不断深入, 对 p75NTR 信号转导和潜在的生物学功能有了更深入的了解。最近的研究发现, p75NTR 的表达与其多潜能性密切相关<sup>[2]</sup>, 因此, 本文介绍了 p75NTR 在各种细胞类型及不同状态下的表达情况, 并探讨其成为治疗神经退行性

疾病药物开发靶点的潜在价值。

## 1 p75NTR 的表达

p75NTR 在正常成年动物脑中并非广泛表达, 但在整个中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的发育期间, 其在神经元和胶质细胞上大量表达, 且被多种类型的损伤诱导表达。因此, 迄今该受体被确定的大多数功能都与发育相关或是与损伤相关<sup>[3]</sup>。

## 1.1 p75NTR 在神经元上的表达

p75NTR 在大鼠和小鼠发育期的神经元中广泛表达,如感觉神经元、交感神经元、脊髓和脑干运动神经元,以及大脑皮层、小脑、海马、基底前脑和尾状壳中的神经元,在它们发育过程的不同阶段都表达 p75NTR。成年后,只有少数类型的神经元仍保留较低水平的 p75NTR 表达,主要包括基底前脑胆碱能神经元、感觉神经元和脊髓运动神经元<sup>[4]</sup>。

## 1.2 p75NTR 在生成髓鞘的胶质细胞中的表达

1.2.1 施旺细胞(Schwann 细胞) p75NTR 通常在大鼠未受损神经的无髓施旺细胞中表达,但在周围神经损伤后,p75NTR 在脱髓鞘的有髓施旺细胞中被迅速诱导表达<sup>[5]</sup>,如溶酶体酶诱发的脱髓鞘损伤会诱导 p75NTR 的表达,这与先前报道的在很多病理状态下脱髓鞘的发生均伴随着 p75NTR 的诱导表达相一致<sup>[6]</sup>。周围神经损伤后施旺细胞中 p75NTR 的上调可能在神经再生和功能恢复等多个方面发挥作用<sup>[3]</sup>。

1.2.2 嗅鞘细胞(OECs) 目前,嗅鞘细胞(olfactory ensheathing cells, OECs)上表达的 p75NTR 已成为识别该类细胞的一个重要标志物<sup>[7]</sup>。p75NTR 在 OECs 上的表达受到胚胎发育过程的严格调控,在大鼠胚胎 14 d,嗅觉系统迁移的细胞团开始呈现 p75NTR 阳性,在大鼠出生后 1 周, OECs 上 p75NTR 的表达增多,而到其成年后, p75NTR 的表达降低到几乎检测不到的水平。只有嗅小球层内的部分 OECs 还呈现 p75NTR 阳性。然而,成年大鼠嗅神经横断后可上调嗅觉系统中 OECs 上的 p75NTR 表达水平<sup>[7]</sup>。最新的临床研究发现,在人类嗅球处的 OECs 中也表达 p75NTR<sup>[8]</sup>。2005 年,Kumar 等<sup>[9]</sup>在比较不同来源的 OECs 促进神经再生的作用时发现,分离得到的 p75NTR 阳性 OECs 对轴突生长的促进作用更加显著。

1.2.3 少突胶质细胞 少突胶质细胞是中枢神经系统(CNS)的髓鞘形成细胞,p75NTR 在发育和成熟的少突胶质细胞中都有表达,包括在培养的大鼠或小鼠皮层和基底前脑的少突胶质细胞中<sup>[10-11]</sup>、正常动物脑内(如:猪、大鼠)<sup>[12-13]</sup>以及人类多发性硬化症脱髓鞘状态下的少突胶质细胞中<sup>[14]</sup>。p75NTR 对少突胶质细胞的成熟及成髓鞘过程都具有重要作用。

## 1.3 p75NTR 在非生成髓鞘的 CNS 胶质细胞中的表达

1.3.1 星形胶质细胞 原代培养的大鼠星形胶质细胞中表达神经营养素受体 p75NTR,NGF 处理后可上调其 mRNA 的表达<sup>[15]</sup>。在正常的成年大鼠 CNS 中,p75NTR 在星形胶质细胞中少量表达<sup>[16]</sup>;当大鼠受到不同类型的神经损伤后,星形胶质细胞大量增生,导致胶质瘢痕的形成,在这种情况下星形胶质细胞上的 p75NTR 被显著诱导表达,有研究显示 p75NTR 可能在调节星形胶质细胞增生方面发挥作用,继而影响神经损伤后胶质瘢痕的形成<sup>[17-18]</sup>。

1.3.2 其他非神经元的 CNS 细胞 p75NTR 在啮齿类动物脑内许多类型的非神经元细胞中表达。CNS 损伤后,大鼠和小鼠大脑内皮细胞表达 p75NTR,并通过 pro-NGF 介导细胞凋亡反应<sup>[19]</sup>。在大鼠视网膜上,p75NTR 主要表达在 Müller 胶质细胞上<sup>[20]</sup>。另外,在腹侧下丘脑的脑室膜细胞系中也存在 p75NTR 的表达,目前 p75NTR 在这些细胞上的特殊作用尚不清楚,但这些细胞也具有类似施旺细胞和 OECs 包被轴突的能力<sup>[21]</sup>。

1.3.3 神经干细胞 已有研究显示,p75NTR 在各种类型的神经干细胞中表达且有望用于分离具有不同潜能的干细胞(包括胚胎干细胞、成体干细胞和肿瘤干细胞等),其能控制这些干细胞的增殖和分化<sup>[22]</sup>。源自大鼠背根神经节和坐骨神经的干细胞中发现有 p75NTR 阳性细胞的亚群,该细胞亚群具有多潜能性和形成神经球的潜力<sup>[22]</sup>。在正常成年或新生大鼠及小鼠脑中,p75NTR 阳性的脑室下区(subventricular zone, SVZ)细胞具有神经源性,而疾病或损伤可能改变这些干细胞产生胶质细胞前体的潜能<sup>[23]</sup>。

1.3.4 神经胶质瘤细胞 研究发现,p75NTR 在多种肿瘤(包括前列腺癌、膀胱癌、胃癌和乳腺癌)中表达,并发现其在这些肿瘤发展进程中发挥抑制作用<sup>[24]</sup>。然而,p75NTR 也被报道在多种人类转移性肿瘤(如黑色素瘤)的浸润中扮演重要角色,尤其是影响它们转移入脑的能力<sup>[25]</sup>。最近的研究表明恶性胶质瘤细胞的浸润性归因于 p75NTR 表达的上调<sup>[26]</sup>,因此,p75NTR 在肿瘤细胞中主要发挥抑制或减少增殖的作用,但也可能增强肿瘤细胞的浸润能力。

## 1.4 p75NTR 在损伤后或疾病状态下的表达

很多研究显示, p75NTR 的表达在神经系统各种病理状态下会迅速上调<sup>[4,27]</sup>, 这可能是发育过程的再度激活来影响细胞的存活。

**1.4.1 损伤诱导的表达** p75NTR 在多种类型的损伤或应激(如轴突切断术<sup>[28]</sup>、神经损伤<sup>[29]</sup>、眼内压<sup>[30]</sup>、癫痫<sup>[31]</sup>和缺血<sup>[32]</sup>等)后表达增加。除神经元外, p75NTR 在施旺细胞<sup>[33-34]</sup>、星形胶质细胞<sup>[35]</sup>、少突胶质细胞<sup>[36]</sup>以及小胶质细胞/巨噬细胞<sup>[37]</sup>中的表达也有所增加。

p75NTR 表达变化的早期报道是在研究周围神经损伤中产生的。成年周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)中由神经损伤诱导的各种机制通常类似于发育期,并被 Richner 等称为“再生模式”<sup>[34]</sup>。部分损伤修复是由施旺细胞介导的,伴随 p75NTR 表达的大幅上调, p75NTR 可能有助于调节施旺细胞迁移到损伤区域。外周神经元中也能观察到 p75NTR 表达的增加,且表达和诱导细胞凋亡之间存在很大的关系。这些都表明 p75NTR 的诱导表达是促进损伤细胞凋亡进程的一部分。

在大鼠 CNS 的脊髓、脑干、小脑、黑质、大脑皮层、海马、基底前脑和尾壳核中都能观察到 p75NTR 表达增加<sup>[4]</sup>。如在红藻氨酸处理后的大鼠黑质多巴胺神经元观察到 p75NTR 表达的增加<sup>[38]</sup>,在毛果芸香碱诱发的癫痫患者的皮层和海马中也观察到类似的增加<sup>[31]</sup>。在大鼠小脑病变 1 d 内的受损细胞<sup>[39]</sup>和大脑缺血 20 min 后的纹状体<sup>[32]</sup>中都观察到 p75NTR 表达大幅上调。又如在视网膜缺血引起眼内压升高后, p75NTR 在神经节细胞、内网和核层中被诱导表达;与之相反,在正常的视网膜细胞中观察不到 p75NTR 的表达<sup>[30]</sup>。总之,这些研究都表明 p75NTR 的诱导表达在 PNS 和 CNS 损伤中都是一种常见的现象。

**1.4.2 在神经退行性疾病中的表达** 在各种神经退行性疾病中也观察到 p75NTR 表达的增加。在衰老及相关神经退行性疾病的研究中发现 p75NTR 和 sortilin 在神经元中表达增加而 TrkB 表达减少<sup>[40]</sup>,由此产生了 p75NTR/TrkB 的比例与细胞命运相关的假说。在人类阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中,海马神经元膜上 p75NTR 的表达增加了 2 倍<sup>[41]</sup>。在肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)患者和 ALS 模型小鼠

的脊髓中也都观察到 p75NTR 和 TrkB 表达的增加<sup>[42]</sup>。神经变性条件下 p75NTR 的表达并不局限于神经元,在神经系统所有类型的细胞中都能观察到表达的增加,如少突胶质细胞、巨噬细胞/小胶质细胞等。但是驱动 p75NTR 表达上调的信号目前还未知,可能存在炎症因素的影响。例如,一项在体外研究细胞内 p75NTR 表达的报道显示:IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  可诱导 p75NTR 在大鼠海马神经元和星形胶质细胞中表达<sup>[43]</sup>。

## 2 靶向于 p75NTR 的药物开发

神经营养因子的潜在保护作用一直是用于开发治疗神经疾病的重点<sup>[44-46]</sup>,如临床试验中直接输送神经营养因子到神经组织,设计释放神经营养因子的植入载体或细胞等。p75NTR 作为治疗神经退行性疾病的潜在药物开发靶点在最近的研究中已得到认可<sup>[4,45]</sup>。对于跨膜受体而言,最直接的靶向过程是配体结合。通过定点突变及 X 射线晶体学确定了与 p75NTR 相结合的神经营养因子功能表位<sup>[47]</sup>,该表位已被用于设计 p75NTR 的小分子配体化合物<sup>[48]</sup>。

第 1 个用于调节 p75NTR 信号的非肽小分子配体是 Massa 等<sup>[48]</sup>通过硅片筛选确定的,用于筛选的药效基团被设计用于捕获 NGF loop1 的关键结构和物理化学特征,这些特征基于先前对神经营养因子的突变分析,模仿 NGF loop1 合成肽的经验<sup>[49-50]</sup>,以及分子动力学模拟等。具有该药效基团的小分子库筛选鉴定了一系列能够在皮摩尔浓度抑制培养的神经元死亡的非肽小分子,下面主要介绍 3 种目前实验室研究最为广泛的小分子配体化合物。

### 2.1 LM11A-31

研究显示,纳摩尔浓度的化合物 LM11A-31,其被发现在高浓度时可以选择性地抑制 NGF 和 proNGF 结合到 p75NTR,在低浓度时可以诱导 p75NTR 依赖的 NF- $\kappa$ B 和 AKT 的激活,这些都依赖于该化合物的促存活作用<sup>[48]</sup>。该化合物随后被报道在小鼠海马、皮层和室间隔神经元中能够抑制 A $\beta$  诱导的细胞死亡,并逆转 A $\beta$  介导的神经炎性营养不良和海马长时程增强造成的损害<sup>[51]</sup>。此外,LM11A-31 已被证实可以抑制肿瘤化疗药物诱导的 RhoA 信号<sup>[52]</sup>,并能减轻病毒引起的炎症反

应<sup>[53]</sup>。在小鼠脊髓损伤中,该化合物能够促进少突胶质细胞的存活,保护髓磷脂,并改善运动功能<sup>[54]</sup>。在AD模型鼠中,其能保护胆碱能神经元轴突的完整性,并改善认知功能<sup>[55]</sup>。LM11A-31还能改善小鼠神经前体细胞的存活和增殖,促进海马神经发生,在创伤性脑损伤进程的早期和晚期都具有有利的影响<sup>[56]</sup>。

LM11A-31在AD、脊髓损伤、创伤性脑损伤、炎症等小鼠疾病模型中都能发挥良好的促存活和改善功能恢复的作用,因此,其有望用于开发临幊上靶向作用于p75NTR的潜在治疗药物。

## 2.2 LM11A-24

LM11A-24也能抑制proNGF结合到p75NTR的胞外域,从而减少培养的少突胶质细胞中pro-NGF诱导的凋亡。在大鼠运动神经元变性的模型中(包括培养的胚胎运动神经元),LM11A-24能抑制p75NTR依赖的运动神经元变性<sup>[57]</sup>。此外,在小鼠AD模型中,LM11A-24类似于LM11A-31的作用,也能抑制Aβ诱导的有害信号,包括钙蛋白酶CDK5(细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶5)、糖原合酶激酶3β(GSK3β)和JNK信号的激活等;这两个化合物还能抑制Aβ诱导的tau蛋白的过度磷酸化和AKT的失活等<sup>[51]</sup>。

## 2.3 THX-B

p75NTR在大鼠视网膜Müller胶质细胞中存在表达,在大鼠青光眼和视神经横断模型中,p75NTR表达上调且介导TNF和α<sub>2</sub>-巨球蛋白的释放,加重视网膜神经节的损伤。THX-B是LM11A-24的衍生物,研究发现这两个化合物在大鼠青光眼和视神经横断术引起的视网膜变性中都具有神经保护活性,能显著抑制大鼠视网膜神经节细胞变性,并减少TNF和α<sub>2</sub>-巨球蛋白在这些模型中的表达<sup>[58]</sup>。

研究表明,LM11A-31和LM11A-24可以口服,可穿过血脑屏障,具有良好的药理学特性<sup>[56]</sup>,其被预测具有更大的类药性特征,可以用来推进临床学研究;然而这些小分子化合物在调节p75NTR时所产生的潜在局限性仍有待考量。这些小分子化合物的研究目前仍处于实验室初期阶段,在神经系统疾病中,临幊上尚没有靶向作用于p75NTR的治疗药物,但是实验室提供的大量证据表明,p75NTR可被设计为影响神经营养因子信号的重要药物开

发靶点。损伤或应激后神经元和其他细胞中p75NTR的表达上调能够选择性地靶向作用于与疾病进程直接相关的变化,而极小影响到正常组织。p75NTR的这种选择性使其成为一个极具潜力的候选药物开发靶点。

## 3 讨论与展望

尽管p75NTR的表达在损伤或疾病状态下广泛上调,目前对其功能还是知之甚少。在受损神经系统中p75NTR的致凋亡和促存活作用都突出了p75NTR表达环境的重要性。此外,p75NTR还在免疫细胞中表达,尤其是巨噬细胞和小胶质细胞,这表明p75NTR的作用不局限于神经细胞,且很可能在神经免疫中发挥作用<sup>[59]</sup>。

神经营养因子与p75NTR的结合无法区分该受体的促存活和致凋亡作用,因此阻断配体结合的方法有一定的局限性。目前,抑制剂靶向作用的其他过程还包括受体激活和下游信号传导。其中,p75NTR通过神经生长因子配体激活的机制已经阐明<sup>[60]</sup>,因此可以直接特异性地阻断该过程。然而,靶向作用于下游信号传导仍需要开发一个识别p75NTR胞内区与负责不同激活途径的特定结构基序。

近年来,针对p75NTR小的非肽配体的研究显示其在动物损伤和神经变性疾病模型中具有潜在的神经保护作用,突出了p75NTR有望成为一个治疗神经疾病的药物开发靶点,这为脊髓损伤以及AD等神经系统损伤和退行性疾病的治疗带来了希望。

## 参 考 文 献

- [1] Johnson D, Lanahan A, Buck CR, et al. Expression and structure of the human NGF receptor[J]. *Cell*, 1986, **47**(4): 545-554.
- [2] Tomellini E, Lagadec C, Polakowska R, et al. Role of p75 neurotrophin receptor in stem cell biology: more than just a marker [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, **71**(13): 2467-2481.
- [3] Cragnolini AB, Friedman WJ. The function of p75NTR in glia [J]. *Trends Neurosci*, 2008, **31**(2): 99-104.
- [4] Ibanez CF, Simi A. p75 neurotrophin receptor signaling in nervous system injury and degeneration: paradox and opportunity [J]. *Trends Neurosci*, 2012, **35**(7): 431-440.
- [5] Taniuchi M, Clark HB, Schweitzer JB, et al. Expression of nerve growth factor receptors by Schwann cells of axotomized peripheral nerves: ultrastructural location, suppression by axonal contact, and

binding properties [J]. *J Neurosci*, 1988, **8**(2):664–681.

[6] Jung J, Cai W, Jang SY, et al. Transient lysosomal activation is essential for p75 nerve growth factor receptor expression in myelinated Schwann cells during Wallerian degeneration [J]. *Anat Cell Biol*, 2011, **44**(1):41–49.

[7] Pellitteri R, Spatuzza M, Stanzani S, et al. Biomarkers expression in rat olfactory ensheathing cells [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2010, **2**:289–298.

[8] Liu K, Li Y, Wang H, et al. The immunohistochemical characterization of human fetal olfactory bulb and olfactory ensheathing cells in culture as a source for clinical CNS restoration [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2010, **293**(3):359–369.

[9] Kumar R, Hayat S, Felts P, et al. Functional differences and interactions between phenotypic subpopulations of olfactory ensheathing cells in promoting CNS axonal regeneration [J]. *Glia*, 2005, **50**(1):12–20.

[10] Du Y, Fischer TZ, Lee LN, et al. Regionally specific effects of BDNF on oligodendrocytes [J]. *Dev Neurosci*, 2003, **25**(2/3/4):116–126.

[11] Du Y, Fischer TZ, Clinton-Luke P, et al. Distinct effects of p75 in mediating actions of neurotrophins on basal forebrain oligodendrocytes [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2006, **31**(2):366–375.

[12] Althaus HH, Hempel R, Kloppner S, et al. Nerve growth factor signal transduction in mature pig oligodendrocytes [J]. *J Neurosci Res*, 1997, **50**(5):729–742.

[13] Cohen RI, Marmur R, Norton WT, et al. Nerve growth factor and neurotrophin-3 differentially regulate the proliferation and survival of developing rat brain oligodendrocytes [J]. *J Neurosci*, 1996, **16**(20):6433–6442.

[14] Chang A, Nishiyama A, Peterson J, et al. NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells in adult human brain and multiple sclerosis lesions [J]. *J Neurosci*, 2000, **20**(17):6404–6412.

[15] Hutton LA, DeVellis J, Perez-Polo JR. Expression of p75NGFR TrkA, and TrkB mRNA in rat C6 glioma and type I astrocyte cultures [J]. *J Neurosci Res*, 1992, **32**(3):375–383.

[16] Dougherty KD, Milner TA. p75NTR immunoreactivity in the rat dentate gyrus is mostly within presynaptic profiles but is also found in some astrocytic and postsynaptic profiles [J]. *J Comp Neurol*, 1999, **407**(1):77–91.

[17] Hanbury R, Charles V, Chen EY, et al. Excitotoxic and metabolic damage to the rodent striatum: role of the P75 neurotrophin receptor and glial progenitors [J]. *J Comp Neurol*, 2002, **444**(4):291–305.

[18] Oderfeld-Nowak B, Orzylowska-Sliwinska O, Soltys Z, et al. Concomitant up-regulation of astroglial high and low affinity nerve growth factor receptors in the CA1 hippocampal area following global transient cerebral ischemia in rat [J]. *Neuroscience*, 2003, **120**(1):31–40.

[19] Kim H, Li Q, Hempstead BL, et al. Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brain-derived endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**(32):33538–33546.

[20] Ding J, Hu B, Tang LS, et al. Study of the role of the low-affinity neurotrophin receptor p75 in naturally occurring cell death during development of the rat retina [J]. *Dev Neurosci*, 2001, **23**(6):390–398.

[21] Nieto-Sampedro M. CNS Schwann-like glia and functional restoration of damaged spinal cord [J]. *Prog Brain Res*, 2002, **136**:303–318.

[22] Li HY, Say EH, Zhou XF. Isolation and characterization of neural crest progenitors from adult dorsal root ganglia [J]. *Stem Cells*, 2007, **25**(8):2053–2065.

[23] Young KM, Merson TD, Sothibundhu A, et al. p75 neurotrophin receptor expression defines a population of BDNF-responsive neurogenic precursor cells [J]. *J Neurosci*, 2007, **27**(19):5146–5155.

[24] Jin H, Pan Y, Zhao L, et al. p75 neurotrophin receptor suppresses the proliferation of human gastric cancer cells [J]. *Neoplasia*, 2007, **9**(6):471–478.

[25] Shonukan O, Bagayogo I, McCrea P, et al. Neurotrophin-induced melanoma cell migration is mediated through the actin-bundling protein fascin [J]. *Oncogene*, 2003, **22**(23):3616–3623.

[26] Johnston AL, Lun X, Rahn JJ, et al. The p75 neurotrophin receptor is a central regulator of glioma invasion [J]. *PLoS Biol*, 2007, **5**(8):e212.

[27] Kraemer BR, Yoon SO, Carter BD. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2014, **220**:121–164.

[28] Harrington AW, Leiner B, Blechschmitt C, et al. Secreted proNGF is a pathophysiological death-inducing ligand after adult CNS injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**(16):6226–6230.

[29] Beattie MS, Harrington AW, Lee R, et al. ProNGF induces p75-mediated death of oligodendrocytes following spinal cord injury [J]. *Neuron*, 2002, **36**(3):375–386.

[30] Wei Y, Wang N, Lu Q, et al. Enhanced protein expressions of sortilin and p75NTR in retina of rat following elevated intraocular pressure-induced retinal ischemia [J]. *Neurosci Lett*, 2007, **429**(2/3):169–174.

[31] Volosin M, Trotter C, Cagnolini A, et al. Induction of proneurotrophins and activation of p75NTR-mediated apoptosis via neurotrophin receptor-interacting factor in hippocampal neurons after seizures [J]. *J Neurosci*, 2008, **28**(39):9870–9879.

[32] Kokaia Z, Andsberg G, Martinez-Serrano A, et al. Focal cerebral ischemia in rats induces expression of P75 neurotrophin receptor in resistant striatal cholinergic neurons [J]. *Neuroscience*, 1998, **84**(4):1113–1125.

[33] Kobayashi M, Ishibashi S, Tomimitsu H, et al. Proliferating immature Schwann cells contribute to nerve regeneration after ischemic peripheral nerve injury [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, **71**

(6):511-519.

[34] Richner M, Ulrichsen M, Elmgaard SL, et al. Peripheral nerve injury modulates neurotrophin signaling in the peripheral and central nervous system [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 50(3):945-970.

[35] Cagnolini AB, Huang Y, Gokina P, et al. Nerve growth factor attenuates proliferation of astrocytes via the p75 neurotrophin receptor [J]. *Glia*, 2009, 57(13):1386-1392.

[36] Hsieh HL, Lin CC, Hsiao LD, et al. High glucose induces reactive oxygen species-dependent matrix metalloproteinase-9 expression and cell migration in brain astrocytes [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(3):601-614.

[37] Ozbas-Gerceker F, Gorter JA, Redeker S, et al. Neurotrophin receptor immunoreactivity in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Neuropath Appl Neurol*, 2004, 30(6):651-664.

[38] Wang YQ, Bian GL, Bai Y, et al. Identification and kainic acid-induced up-regulation of low-affinity p75 neurotrophin receptor (p75NTR) in the nigral dopamine neurons of adult rats [J]. *Neurochem Int*, 2008, 53(3/4):56-62.

[39] Martinez-Murillo R, Caro L, Nieto-Sampedro M. Lesion-induced expression of low-affinity nerve growth factor receptor-immunoreactive protein in Purkinje cells of the adult rat [J]. *Neuroscience*, 1993, 52(3):587-593.

[40] Terry AV Jr., Kutiyawallala A, Pillai A. Age-dependent alterations in nerve growth factor (NGF)-related proteins, sortilin, and learning and memory in rats [J]. *Physiol Behav*, 2011, 102(2):149-157.

[41] Chakravarthy B, Menard M, Ito S, et al. Hippocampal membrane-associated p75NTR levels are increased in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(3):675-684.

[42] Lowry KS, Murray SS, McLean CA, et al. A potential role for the p75 low-affinity neurotrophin receptor in spinal motor neuron degeneration in murine and human amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2001, 2(3):127-134.

[43] Choi S, Friedman WJ. Inflammatory cytokines IL-1beta and TNF-alpha regulate p75NTR expression in CNS neurons and astrocytes by distinct cell-type-specific signalling mechanisms [J]. *ASN Neuro*, 2009, 1(2):113-123.

[44] Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, et al. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use [J]. *J Transl Med*, 2012, 10:239.

[45] Longo FM, Massa SM. Small-molecule modulation of neurotrophin receptors: a strategy for the treatment of neurological disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(7):507-525.

[46] Steiner JP, Nath A. Neurotrophin strategies for neuroprotection: are they sufficient [J]? *J Neuroimmune Pharm*, 2014, 9(2):182-194.

[47] Gong Y, Cao P, Yu HJ, et al. Crystal structure of the neurotrophin-3 and p75NTR symmetrical complex [J]. *Nature*, 2008, 454(7205):789-793.

[48] Massa SM, Xie Y, Yang T, et al. Small, nonpeptide p75NTR ligands induce survival signaling and inhibit proNGF-induced death [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(20):5288-5300.

[49] Longo FM, Manthorpe M, Xie YM, et al. Synthetic NGF peptide derivatives prevent neuronal death via a p75 receptor-dependent mechanism [J]. *J Neurosci Res*, 1997, 48(1):1-17.

[50] Longo FM, Vu TK, Mobley WC. The *in vitro* biological effect of nerve growth factor is inhibited by synthetic peptides [J]. *Cell Regul*, 1990, 1(2):189-195.

[51] Yang T, Knowles JK, Lu Q, et al. Small molecule, non-peptide p75 ligands inhibit Abeta-induced neurodegeneration and synaptic impairment [J]. *PLoS One*, 2008, 3(11):e3604.

[52] James SE, Burden H, Burgess R, et al. Anti-cancer drug induced neurotoxicity and identification of Rho pathway signaling modulators as potential neuroprotectants [J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29(4):605-612.

[53] Meeker RB, Poulton W, Feng WH, et al. Suppression of immunodeficiency virus-associated neural damage by the p75 neurotrophin receptor ligand, LM11A-31, in an *in vitro* feline model [J]. *J Neuroimmune Pharm*, 2012, 7(2):388-400.

[54] Tep C, Lim TH, Ko PO, et al. Oral administration of a small molecule targeted to block proNGF binding to p75 promotes myelin sparing and functional recovery after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(2):397-410.

[55] Knowles JK, Simmons DA, Nguyen TV, et al. Small molecule p75NTR ligand prevents cognitive deficits and neurite degeneration in an Alzheimer's mouse model [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(8):2052-2063.

[56] Shi J, Longo FM, Massa SM. A small molecule p75 (NTR) ligand protects neurogenesis after traumatic brain injury [J]. *Stem Cells*, 2013, 31(11):2561-2574.

[57] Pehar M, Cassina P, Vargas MR, et al. Modulation of p75-dependent motor neuron death by a small non-peptidyl mimetic of the neurotrophin loop 1 domain [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 24(6):1575-1580.

[58] Bai Y, Dergham P, Nedev H, et al. Chronic and acute models of retinal neurodegeneration TrkA activity are neuroprotective whereas p75NTR activity is neurotoxic through a paracrine mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(50):39392-39400.

[59] Meeker R, Williams K. Dynamic nature of the p75 neurotrophin receptor in response to injury and disease [J]. *J Neuroimmune Pharm*, 2014, 9(5):615-628.

[60] Vilar M, Charalampopoulos I, Kenchappa RS, et al. Activation of the p75 neurotrophin receptor through conformational rearrangement of disulphide-linked receptor dimers [J]. *Neuron*, 2009, 62(1):72-83.