

# Yetişkin Nörogenез ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Büyüme Faktörlerinin Rolü

## The Role of Growth Factors in Adult Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases

Fatih Toprak<sup>1</sup> , Selin Fulya Toprak<sup>2,3</sup> , Selçuk Sözer Tokdemir<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: F.T. 0000-0002-5232-6286; S.F.T. 0000-0003-2882-3351; S.S.T. 0000-0002-5035-4048

**Cite this article as:** Toprak F, Toprak SF, Tokdemir SS. Yetişkin nörogenез ve nörodejeneratif hastalıklarda büyüme faktörlerinin rolü. Experimed 2021; 11(1): 57-66.

### ÖZ

Nörogenез, nöral kök hücrelerin (NKH) bölünme, göç etme ve farklılaşma süreçlerinin bütünüdür. Lateral ventrikülün subventriküler bölgesi (SVZ) ve hipokampus dentat girus (DG)'daki subgranüler bölge (SGZ) olmak üzere iki farklı nişte gerçekleşmektedir. Nörotrofik faktörler, NKH ve nöral progenitor hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve farklılaşmasında rol oynar. Ayrıca, NKH'lerin hasarlı dokuda, nöral hücrelerin yeniden yapılanması, nöral plastisite ve anjiogenezi düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. Yetişkin nörogenезinde ise nörotrofik faktör kombinasyonlarının serebrovasküler, nörodejeneratif, onkolojik hastalıklar ve travma sonrası oluşan inflamatuvar hasar tedavisinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bu derlemede, nörotrofik faktörlerin NKH'ler üzerindeki modüle edici etkisi ve potansiyel terapötik uygulamalarında prelinik ve klinik çalışmaları içeren güncel literatürler bir araya getirilmiştir. Bu alanda çalışma yapan araştırmacı ve hekimlere fayda sağlayacak güncel bilgiler içermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Nörogenез, nörotrofik faktör, nöral kök hücre

### ABSTRACT

Neurogenesis is the combined processes of division, migration and differentiation of neural stem cells (NSCs). The two different locations: the subventricular zone (SVZ) of the lateral ventricle and the subgranular zone (SGZ) in the hippocampus dentate gyrus (DG), provide a niche environment for neurogenesis. Neurotrophic factors have roles on migration, proliferation and differentiation of NSC and neural progenitor cells. Studies have shown that NSCs have regulatory effects on neural cell rearrangement, neural plasticity and angiogenesis in damaged tissue. In adult neurogenesis, combinations of neurotrophic factors play an important role in the treatment of cerebrovascular, neurodegenerative, oncological diseases and post-traumatic inflammatory damage. In this review, current literature including pre-clinical and clinical studies for the modulating effect of neurotrophic factors on NSCs and their potential therapeutic treatment applications are brought together. It contains up-to-date information that would be beneficial for researchers and physicians working in this field.

**Keywords:** Neurogenesis, neurotrophic factor, neural stem cell

### GİRİŞ

Kök hücreler, canlı organizmalarda yaşam boyu varlıklarını sürdürerek organizmanın onarım ve yenilenme süreçlerinde etkin rol oynarlar (1). Tüm bu işlevler farklı potansiyele sahip kök hücreler tarafından idame ettirilir. Bu hücreler, buldukları ortamda genelde uyku fazında olsa da, farklı sıklıkta kendilerini yeniler ve çevresel ve/veya içsel uyarılara cevaben farklılaşır ve çoğalır (2). Unipotent hücreler,

sadece buldukları doku hücrelerine farklılaşabilen hücrelerdir (3). Multipotent hücreler ise biraz daha geniş yelpazede farklılaşma kapasitesine sahip olsalar da farklılaşma kapasiteleri sınırlıdır (4). Birden fazla farklı doku sistemine farklılaşabilen hücreler ise pluripotent kök hücrelerdir (5). Bu hücrelerin ne şekilde ve hangi yöne doğru farklılaşacağını, bazı özel anatomik bölgelerde bulunan nörojenik niş hücreleri ve çevresel faktörler belirler (6). Yakın zamana

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Selçuk Sözer Tokdemir **E-mail:** ssozer@istanbul.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 26.11.2020 **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 10.01.2021

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 21.01.2021 **Kabul/Accepted:** 25.01.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

kadar sinir sisteminin, özellikle de beyin gelişiminin belli bir sürede tamamlandığı ve bu süreç sonunda kendini yenilenme yeteneğinin ortadan kalktığı ileri sürülmüştür (7). Erişkinlerde nörogenez ve nörorejenerasyon olmadığı için de yeni sinir hücreleri üretiminin olmadığı ve beyindeki ölen hücrelerin yerine yeni hücrelerin gelmediği düşünülmüştür (8). İlk kez, Altman tarafından 1962 yılında, nörogenezin, yetişkin sıçan beyininde hipokampusun dentat girusunda (DG) başladığı gösterildi (9). Devam eden çalışmalarda ise prenatal ve postnatal sıçan beyininde bölünebilen hücre varlığı, mitotik hücre bölünmesi sırasında eksternal olarak ortama konulan bir radyoaktif nükleozidin (3H-timidin) yeni kromozomal DNA zincirlerine dahil edilmesi temeline dayanan timidin katılım deneyi ile gösterildi (10,11). Ardından, nörogenez sırasında yeni oluşan hücrelerin beyin subventriküler bölgesinden (SVZ) olfaktor bulbusa (OB) doğru göç ettiği gösterilerek bulunan bu yolağa rostral göç akımı (RMS) adı verildi (12). Elde edilen bu bilgiler neticesinde, izole edilen multipotent hücrelerin kendini yenileme kabiliyeti olan nöral kök hücreler (NKH) olduğu kabul edildi (13).

### Yetişkin Beyindeki Nörojenik Nişler

Yetişkin beyininde nörogenez sürecinde oluşan yeni nöronlar, beyin iki farklı bölgesindeki nişlerde bulunur. Bu iki anatomik bölge: (1) lateral ventrikülün SVZ ve (2) hipokampustaki DG'un subgranüler bölgesidir (SGZ) (14) (Şekil 1). Bu hücrelerin çoğu uyku fazında ve inaktif (quiescent) halde bulunan NKH'lerdir (15).

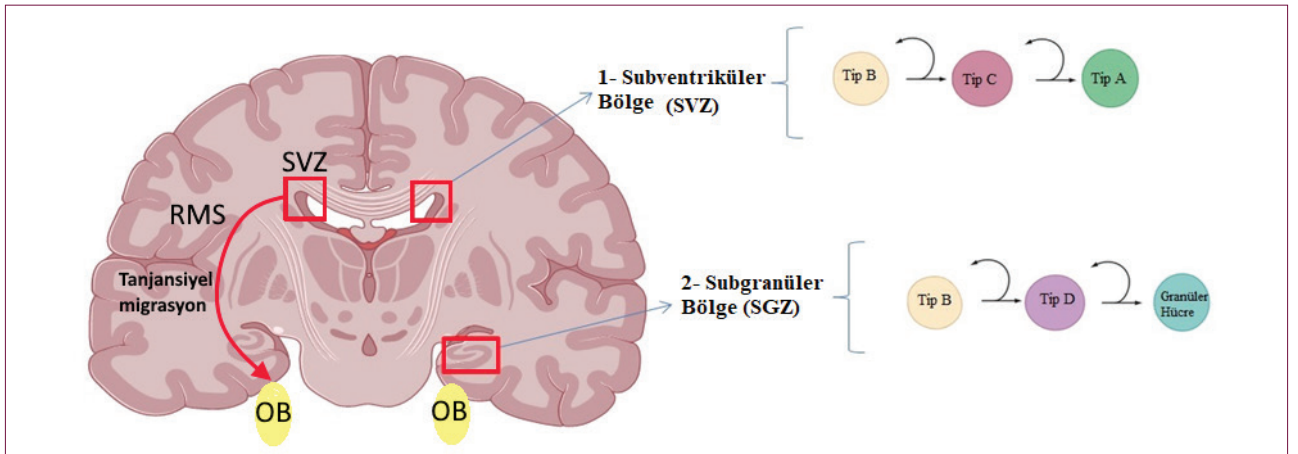
#### 1. Subventriküler bölge (SVZ)

SVZ'deki proliferatif hücreler, lateral ventriküllerin dış duvarında bulunurlar. Bu hücreler, apikal yüzeylerindeki çıkıntılarıyla ventrikül lümenindeki endepidimal hücrelerle doğrudan temas halinde olup glial fibriler asidik protein (GFAP) ve polisialize nöral hücre adhezyon molekülü (PSA-NCAM) proteinlerini

eksprese ederler (16). SVZ'de bulunan NKH, dört farklı öncül hücreye farklılaşabilir. Bu hücreler: (1) nöral öncül hücreler, (2) oligodendrosit öncül hücreler, (3) astrosit öncül hücreler ve (4) glial sınırlı öncül hücrelerdir (17) (Şekil 2). Yetişkin fare beyininde, SVZ'de günde yaklaşık olarak 50.000 hücre üretilir (18). Bu hücrelerin yaklaşık %40'ı OB'ye ulaşır. Beyinde bu iki bölge arasındaki göç, 30 mikrometre/saat hızında gerçekleşir ve SVZ'den 5mm'lik bir yol katederek farklılaşacakları yer olan OB'ye doğru göç ederler (19). Bu migrasyon 5 -10 gün içerisinde önce tanjansiyel yönde sonra radyal doğrultuda gerçekleşir (20) (Şekil 1).

Yapılan çalışmalarda, RMS yolağındaki PSA-NCAM eksprese eden hücreler zincir şeklinde organize olurlar (21,22) ve göç eden nöroblastlar, OB'ye doğru giderken zincir şeklindeki yapısını korurlar. Nöron hücreleri, OB'ye doğru RMS aracılığıyla öncelikle tanjansiyel olarak göç ederler (12). Daha sonra immatür nöronlar, OB'nin daha dış katmanına radyal olarak hareket ederler. Astrositler, RMS aracılığıyla farklılaşacakları yer olan OB'ye doğru giderken immatür nöronlara farklılaşır. Bu hücreler granül hücreleri (%95) ve periglomerular nöronlar (%5) olarak adlandırılan iki tip inhibitör hücreye farklılaşır (23).

RMS sisteminde tip A (göç eden hücreler) ve tip B (astrozitler) hücreleri olmak üzere iki ana hücre tipi vardır (24). Tip A hücreleri sitoplazmalarında serbest ribozom ve mikrotübüllerden zengindir (25). Buna karşılık tip B hücrelerinin ise nükleus zarları daha polimorfiktir ve nükleuslarında bol olarak kondense heterokromatinler mevcuttur (26). Tip B hücreleri, memelilerin embriyonik dönemdeki ön beyinde bulunan temel NKH'lerdir (27). Bu hücrelerin radyal glial hücrelerden kaynaklandığına dair güçlü kanıtlar vardır. Tip B hücreleri asimetrik bölünerek iki yavru hücre oluşturur. Bunlardan biri parenteral hücreyle aynı olup diğeri daha kısa ömürlü olan ve bölünen



**Şekil 1. Beyindeki nörojenik nişlerin şematik gösterimi:** 1) SVZ'de bulunan tip B hücreleri asimetrik olarak mitozla bölünerek tip C hücrelerine ve parenteral hücrelere farklılaşır. Tip C hücreleri de tip A hücrelerine ve parenteral hücrelere farklılaşır. 2) SGZ'de bulunan tip B hücreleri asimetrik olarak mitozla bölünerek tip D hücrelerine ve parenteral hücrelere farklılaşır. Tip D hücreleri de immatür granül hücrelere ve parenteral hücrelere farklılaşır. SVZ'de yer alan nöronlar olfaktor bulbusa doğru tanjansiyel olarak göç eder. Kısaltmalar: OB: Olfaktor Bulbus, SVZ: Subventriküler bölge, SGZ: Subgranüler bölge, RMS: Rostral göç akımı.

tip C (proliferatif öncüller veya nöroblast) hücreleri olarak adlandırılır (28,29). Tip C hücreleri antijenik olarak tip B hücrelerinden farklıdır (30). Tip C hücreleri göç eden nöroblastlar olan tip A hücrelerine farklılaşırlar (31) (Şekil 1). SVZ ve SGZ'deki tip C ve A hücreleri mikrotübül ilişkili protein olan doublekörtin (DCX) ekspresyonuna bakılarak belirlenebilirler (32). Ayrıca DCX proteini, nörogenez seviyesini belirtmek için bir marker olarak kullanılabilir (Şekil 2A).

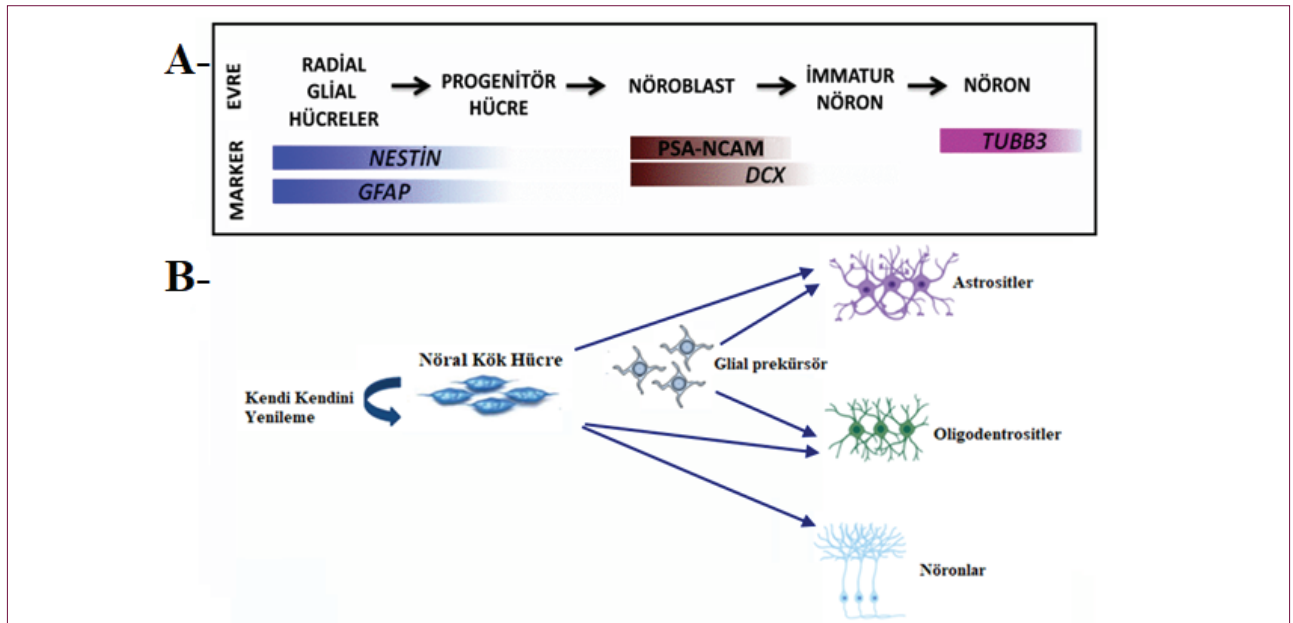
Tip A hücreleri membranları arasında yapısal karakteristik farklılıklar yaparak zonula adherens oluştururlar ve zincirler halinde düzenlenirler (33). Tip B hücreleri zincir şeklinde dizilmiş tip A hücrelerinin etrafını sarar. RMS sistemindeki bu zincir yapıları içerisinde tip A hücrelerinin gövde kısımları aktarılır (34). Zincir şeklindeki migrasyon çok sayıda nöral prekürsör kök hücrelerinin göç etmesine imkan sağlar. Zincir şeklinde aktarılan nöroblast hücreleri, çevrede bulunan parankimden salınan ekstrasellüler matris proteini olan tenascin-R sayesinde izole bir ortamda bulunur (35). RMS'nin etrafını saran tip B hücreleri migrasyon için zinciri parankimden ayırarak göç için elverişli bir ortam oluşturur (36). Bu yapıları mikroglia hücreleri ve kılcal damarların yüzeyindeki endotel hücreleri eşlik eder (37). Bu yapılar kan damarlarının bazal laminası ve diğer astrositler ile gap junction yapar (38). Nöroblastlar, göç ettikleri yerde kendiliğinden diferansiyasyona uğrarlar ve mevcut nöral devreye kendilerini entegre ederler. Yeterli duyu girdisi alamayan entegre nöroblastların çoğu hayatta kalamamaktadır (39). Yapılan bazı

çalışmalarda, yetişkin nörogenezindeki ependimal hücrelerin kemik morfogenetik proteini (Bone morphogenetic protein, BMP) antagonisti olan Noggin proteinini ürettiği gösterilmiştir (40). BMP'nin astrogenezi indüklediği, nörogenezi ise inhibe ettiği bilinmektedir. Ependimal hücrelerden üretilen Noggin'in nörojenik nişin korunmasında görevli olduğu düşünülmektedir (41). Bu etkileşimler NKH nişlerini düzenler ve astrositlerin ürettikleri sinyallerle *in vitro* çalışmalarda nörogenezin sürekliliğini sağlarlar (42).

## 2. Subgranüler Bölge (SGZ)

Yetişkin nörogenezinde ikinci niş olarak bilinen SGZ, hipokampal formasyonda bulunur (43). SGZ, hipokampus hilumuyla DG arasında uzanır. Beynin bu bölgesinde tıpkı SVZ'de olduğu gibi yeni nöronların primer prekürsörlerini astrositler oluşturur. SGZ'de bulunan astrositler tip B hücreleri olarak adlandırılır (44). Ancak bu bölgedeki hücreler SVZ'deki tip B hücrelerinden hücre yapısı olarak farklıdır. Hipokampustaki tip B hücreleri immatür tip D hücrelerine farklılaşır ve bunların SVZ'deki tip C hücreleri gibi işlevi vardır (45).

Tip D hücreleri hipokampusun granüller tabakasına göç ederek uyarıcı hücrelere farklılaşırlar (46). SGZ nişindeki NKH'ler, SVZ nişindeki hücrelerle karşılaştırıldıklarında parenteral hücrelere daha çok benzerlik gösterirler. Daha sonra bu farklılaşan hücreler öğrenme ve hafızayla ilişkili bölge olan hipokampusun CA3 bölgesine mossy fibrilleri olarak isimlendirilen aksonal



**Şekil 2. Nöral kök hücrelerin farklılaşma sürecince tespit edilen gen anlatım değişiklikleri ve oluşan nöral hücrelerin şematik gösterimi.** A) NKH in farklılaşma evreleri olarak belirlenmiş olan radial glial hücre aşaması, progenitor hücre aşaması, nöroblast, immatür nöron ve nöron evrelerini içerir. Her bir evre tespit edilen artmış gen anlatım ifadeleri ve evre sonunda azalan gen anlatımı farklı renklerle gösterilmiştir. Sırasıyla radial glial hücre aşamasında artan gen anlatımı *NESTİN* ve *GFAP* için mavi renk, nöroblast evresinde *DCX* geni için kahve renk ve nöron evresinde *TUBB3* geni için pembe renk içermektedir. Gen anlatım azalışı ise, her bir gen için belirlenen rengin solması şeklinde gösterilmiştir. B) NKH'nin farklılaşma sürecinde göstermiş olduğu hiyerarşik düzende NKH'ler farklılaştıklarında astrositler, oligodentrositler ve nöronları oluşturur.

projeksiyonlarla uzanırlar (47). Hipokampustaki nöronal devreye entegre olan NKH'ler CA3 piramidal hücrelere ve internöron hücrelerine farklılaşırlar (48). SGZ'deki astrositler diğer NKH nişi olan SVZ'deki hücrelerden farklı olarak PSA-NCAM eksprese etmezler. Hipokampustaki nörogenez sürecini yaş, uyku ve stres gibi faktörler etkiler (49).

Yetişkinde, nörojenik niş özelliği olmayan korteks, spinal kord ve serebellumdaki astrositlerin, doğumdan sonraki ilk iki hafta içerisinde nörojenik özellik gösterdiği *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (50). İnsan beyinde bazı bölgelerin nörojenik özelliği vardır. Ancak beyin ve spinal kordun birçok kısmı gliojenik özellik gösterir (51). SVZ'de transkripsiyon faktörü olan Oligodendrosit transkripsiyon faktörü 2 (Oligodendrocyte Transcription Factor 2, *OLIG2*), aynı zamanda gliogenezde önemli bir moleküler belirteçtir. *OLIG2*, nörogenezin durduğunu gösterir ve aynı zamanda glial hücrelerin kaderini belirler (52).

### Büyüme Faktörlerinin Nörogenez Üzerindeki Etkileri

Yetişkin nörojenik nişlerde sessiz halde bulunan NKH'ler nörotrofik faktörler aracılığıyla aktif hale gelebilirler. Bu büyüme faktörleri niş içerisinde hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks etkileşimini uyarırlar (53). Büyüme faktörleri temelde niş içerisindeki hücrelerden veya dış kaynaklardan salınıp beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kan damarları yardımıyla ilgili anatomik bölgeye ulaşırlar. Yapılan çalışmalarda Fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- $\alpha$ ) gibi büyüme faktörlerinin koroid pleksustan BOS'a salınarak, subependimal bölgedeki (SEZ) hücre proliferasyonu üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (54). Bu büyüme faktörleri, NKH nişleri için spesifik değildir. Ancak tüm kök hücre nişlerinde proliferasyon süreçlerinde görev alırlar (55).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) uyarımı, NKH'lerin proliferasyonu, hayatta kalması ve nöral progenitör hücrelerin göçünde ve olgunlaşmasında önemli bir rol oynar (56). VEGF hem anjiogenez hem de nörogenezde rol alan büyüme faktörüdür (57). Bu anjiogenez etkisini kapiller hücreler üzerinden gösterirken, nörojenik etkisini ise kapiller hücre komşuluğundaki endotel hücreler üzerinden gösterir. VEGF, endotel hücrelerinden nörotrofin 3 (NT3) salgılatarak sessiz haldeki NKH'lerin farklılaşması üzerine etki eder (58,59). NKH ve progenitörlerin proliferasyonunu düzenleyen VEGF, Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi bir dizi vaskülariteye bağlı büyüme faktörleri tanımlanmıştır (60). VEGF'nin hem *in vitro* hem de intraventriküler uygulanması sonucunda SEZ' de ve SGZ'de yer alan progenitör hücrelerin proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (61). NKH'ler PDGF alfa reseptörünü eksprese eder. Bu ekspresyon seviyeleri nöron ve oligodendrosit son ürünleri arasındaki dengeyi sağlar (62). SEZ'deki NKH'lerde reseptör defekti nörogenez etkilemezken, oligodendrosit üretiminde bir azalmaya neden olur. PDGF'nin lateral ventriküllere infüzyonu tip-B hücre üretimini artırdığı ve nöroblast üretimini engellediği gözlemlenmiştir (63).

Beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), yetişkin nörogenezinde nöral progenitör hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve ha-

yatta kalmasını teşvik etmek için endotel hücreleri tarafından salgılanmaktadır (64). Yapılan ko-kültür deneyleri hücrelerin BDNF salgılamasının nörogenez desteklediği gösterilmiştir (65). SVZ'de nöroblastlar gama amino bütirik asit (GABA) salgılar, hücre dışı BDNF'yi yakalamak için astrositlerde tropomyosin reseptör kinaz B (Tropomyosin-Related Kinase B, *TRKB*) ekspresyonunu indükler. Bu durum RMS'de nöroblast göçünü uyarır (66). Eritropoietin (EPO) ise NKH proliferasyonunu ve nörosferlerin nöroblast şeklinde farklılaşmasını artırır (67).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), hem *in vitro* hem de *in vivo* NKH proliferasyonunu büyük ölçüde artıran mitojenik bir faktördür (68). IGF/İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü (IGFR) sistemi, embriyo ve yetişkin beyinlerinde NKH'lerden üretilen nöronların, astrositlerin ve oligodendrositlerin farklılaşmasını düzenler (69). IGF-I ile yapılan önceki çalışmalarda apoptozu, reaktif oksijen türleri (ROS) aşırı üretimini ve DNA hasarını inhibe ederek hücrelerin hayatta kalmasını desteklediği gösterilmiştir (70,71). Bu bulgu, IGF'nin sinir hasarından sonra nörogenez için çok önemli bir nöroprotektif etkiye sahip olduğunu göstermektedir (72). IGFs ve IGF-I reseptörlerindeki mutasyonların mutant farelerin hem beyin gelişiminde hem de vücudun diğer kısımlarında önemli eksiklikler oluşturduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, fare embriyonik strial NKH proliferasyonu üzerinde IGF-I'in EGF ve FGF-2 ile sinerjistik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (73,74). IGF-I'in NKH'lerde otokrin salgılanması IGF-I ve EGF üzerinde ko-stimülasyon oluşturur (75). Gelişim sürecinde EGF varlığının organogenezde beyin hacmini arttırıcı etkisi olduğu görülmüştür (76). SVZ'de bulunan kök hücreler EGF ve FGF reseptörlerini eksprese eder (77). Hücrelerin bu iki faktörle uyandırılması *in vitro* olarak NKH'lerin proliferasyonunu indükleyebilir. EGF ayrıca tip C hücrelerine etki ederek multipotent kök hücrelere farklılaşmalarını ve nöroblast üretimini azaltır (78). Bu iki büyüme faktörünün *in vivo* uygulaması, NKH'lerin çoğalması ve farklılaşması için önemlidir. EGF ve FGF-2 nörotrofik faktörlerin kombinasyonu, hem hipokampusun dentat girusunda hem de sıçan beyinlerinde SVZ'sinde progenitör hücre proliferasyonunu indükler (79).

FGF-2, yetişkin nörogenezinin diğer önemli endotel kökenli efektörüdür. FGF-2, SVZ ve hipokampusun dentat girusundaki granül hücre progenitörlerinin yenilenmesi ve proliferasyonunu düzenler (80). Yetişkin merkezi sinir sisteminde (MSS) FGF-2, nörojenik nişlerde eksprese edilir (81). Yetişkin nöral kök ve progenitör hücrelerin proliferasyonundaki ve farklılaşmasındaki değişikliklere bağlı olarak FGF-2 yetişkin nörogenezinin kontrolünde rol oynar. SVZ'de, FGF-2'nin GFAP- pozitif hücreler tarafından yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. Ancak nestin-pozitif olgunlaşmamış nöronlar tarafından eksprese edilmez (82,83). Astrositik FGF2, akut stresi takiben SGZ' de artmış nörogenez ile ilişkilendirilmiştir. SVZ ve SGZ'deki NKH'ler de yüksek oranda eksprese edilen FGF-2 reseptörlerinden biri olan FGFR1, hipokampal NKH proliferasyonu için gereklidir (84). FGF-2, NKH'nin yayılmasını hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak düzenler. Yapılan çalışmalar, FGF2'nin nörogenezde, gelişim sırasında ve yetişkin beyinde hem kök hücrelerin proliferasyonu hem de farklılaşmasındaki önemli rolünü göstermiştir (85).

FGF2/ FGFR1 sinyali, sadece nörogenez üzerinde değil, sinaptik formasyon, nöron-glia etkileşimleri, inflamasyon ve amiloidoz üzerindeki yerleşik etkileri nedeniyle MSS hastalıklarına yönelik terapötik müdahaleler için büyük umut vadetmektedir.

FGF-2, EGF ve IGF-1 tek başına uygulandığında NKH'ler üzerinde mitojenik etki göstermezken kombinasyonlar halinde uygulandığında NKH'lerin proliferasyonu ve hayatta kalması üzerinde pozitif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (86).

### Nörodejeneratif Hastalıklar ve Büyüme Faktörleri

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sistemi veya periferik sinir sistemindeki yapısal ve işlevsel bozukluklar ile karakterize edilen heterojen bir gruptur (87). Nörodejeneratif hastalıkların birçoğunda nöronal ve sinaptik kayıp, bilişsel bozukluk ve enfeksiyon gibi durumlar görülür. Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığı (AH), Huntington hastalığı (HH), Şizofreni ve Prion hastalığı nörodejeneratif hastalıklar arasında yer alır (88). Yetişkin nörogenezindeki değişiklikler AH, PH, ve HH'nin dahil olduğu farklı nörodejeneratif hastalıklarda ortak olarak görülür. Çünkü farklı hastalıklardan sorumlu olan farklı patolojik proteinler, farklı sinir popülasyonlarının kaybına neden olur (89).

Parkinson hastalığı, hipokampusu ve OB'yi erken dönemde etkiler. Bu durum patolojik olarak hücre içi  $\alpha$ -sinüklein birikintileri ve nöronların dejenerasyonu ile karakterizedir (90). Alzheimer hastalığı, bazal ön beyin ve limbik sistemdeki dejeneratif hastalıklardır. Bu durum patolojik olarak nörofibriler ve amiloid plaklarla karakterize edilir (91). Huntington hastalığında, otozomal dominant bir mutasyona bağlı olarak Huntington geninde trinükleotid artışı olur. Bu durum NKH'lerin çoğalmasını etkilemez ancak nöronların olgunlaşmasında bozulmalara neden olur (92). Şizofreni, klinik olarak halüsinasyonlar, düşünce bozukluğu ve hareket bozukluğu ile karakterize edilen başka bir yaygın nörodejeneratif hastalıktır (93). Glutamat ve dopamin sistemleri nöronal sinyalleşme açısından farklı roller oynarlar, ancak her ikisinin de şizofreni patofizyolojisine önemli ölçüde katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (94). Araştırmacılar, nörotrofik temelli tedavilerin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili olabileceğini düşünmektedir (95). Tablo 1'de bu çalış-

maların bir özeti sunulmaktadır. Nörotrofik faktörler, sitokinler ve kemokinler, epigenetik faktörler ve sinyal yolları gibi çoklu modülatörler, yeni oluşan nöronların oluşumunu etkiler (96). Her modülatör, NKH çoğalmasını, farklılaşmasını, göçünü ve hayatta kalmasını farklı şekillerde yönlendirir. Ancak, uzun yıllar beyin hasarı ve hastalıklarında hasarlı bölgedeki nöronların rejene olamayacağı genel kabul gören bir gerçektir.

NGF, BDNF, gliadan türetilmiş sinir faktörü (GDNF) ve IGF-I içeren endojen nörotrofik büyüme faktörleri, NKH proliferasyonunu, farklılaşmasını ve MSS'ni uyardırma önemli bir role sahiptir (97). Hüresel düzeyde birçok nörotrofik faktörün, NKH'lerin kendi kendini yenilemesi ve olgunlaşması üzerinde etkileri vardır. Nörotrofik faktörler tropomiyozin ile ilişkili kinaz (Trk) reseptörlerinin aktivasyonunu uyarır. BDNF-TrkB sinyalleşmesinin, hipokampal nörogenezin upregülasyonunda ve yetişkin nörogenezini sırasında yeni doğan nöronların hayatta kalmasında önemli olduğu gösterilmiştir (98). Nörodejeneratif hayvan modellerinde tedavi amaçlı NKH uygulamasıyla NGF ve BDNF gibi nörotrofik faktörlerin aşırı ekspresyonu inflamasyonu azaltarak nöronları dejeneratif süreçten koruduğu gösterilmiştir (99). Bu durumun PH, HH, AH gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bir başka çalışmada da bozulmuş nörogenezin hem AH hem de PH için erken bir klinik belirteç olduğu düşünülmektedir (100). Bu nedenle düşük nörotrofik faktör seviyeleri nörogenezdeki bozulmaların habercisi olabilir. BDNF ve NGF'nin yetişkin nörogenezin sürdürülmesindeki rolleri nedeniyle AH ve PH için bu nörotrofik faktörlerin artışları terapötik fayda sağlayabilir (101,102).

Mekanik büyüme faktörü (MGF) ile yapılan bir çalışmada hipokampus ve OB'de bulunan NKH popülasyonunu artırarak nörogenez üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Elde edilen verilerde MGF'nin, nöral progenitör hücrelerin korunmasını ya da proliferasyonunu sağlayarak NKH'leri arttırdığı gösterilmiştir (103).

Angioninlerin, nörovasküler çapraz iletişimi düzenleyerek hem nöral hem de vasküler hücre sürecini etkilediği kabul edilmiştir (104). Duygu durum bozukluğu olan hastalarda VEGF, FGF-2, NGF ve IGF-I seviyeleri hakkında yetersiz ve tutarsız araş-

**Tablo 1.** Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek potansiyel nörotrofik faktörler.

Nörodejeneratif Hastalıklar	Büyüme Faktörleri	Hedef Nöronlar	Tedavi	Referans
Alzheimer Hastalığı	IGF-1, BDNF, NGF, GDNF, FGF,	Striatal Nöron	Faz 1 çalışması tamamlandı. Faz 2 çalışmaları devam ediyor (NGF and BDNF)	80,106–110
Parkinson Hastalığı	IGF-1, BDNF, FGF, CDNF, GDNF	Kolinergic Nöron, Entorhinal Nöron	Faz 1 çalışmaları devam ediyor (GDNF/Neurturin)	111–115
Huntington Hastalığı	BDNF, NGF, FGF, CNTF	Striatal Nöron	Preklinik çalışmalar (BDNF)	116–119
Şizofreni	BDNF, NGF	Dopaminerjik hücreler	Biomarker olarak (BDNF)	120–122

tırmalar vardır (105). Yapılan bir çalışmada VEGF, FGF-2, NGF ve IGF-1'in serum seviyeleri ile bipolar bozukluğun manik dönemi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bulgular NGF, FGF-2 ve IGF-1'in bipolar bozukluğun patofizyolojisi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak daha fazla çalışma gerekmektedir.

Nörodejeneratif hastalıkların yanı sıra, ağrı, anksiyete, depresyon, obezite ve diğer durumlarda da nörotrofik faktörlerin seviyelerinde değişiklikler görülür. Örneğin BDNF, psikiyatrik bozukluklarla ilişkili nöronal ağların oluşumunu ve sürdürülmesini düzenler. Serumda BDNF seviyesinin azalması depresyon ile ilişkilendirilir. Anti-depresan tedavisi ile serumda bulunan BDNF'nin seviyesinde artış görülür (123). Ek olarak, serumda BDNF'nin daha düşük seviyelerde görülmesi yetişkinlerde hipokampal hacim azalması ve hafıza geriliği ile ilişkilendirilmiştir. Serumda yüksek BDNF seviyelerinin ise bireylerde demansa karşı koruyucu etkiye sahip olduğu bulunmuştur (124). Nörotrofin sinyallenmesi birçok nörodejeneratif ve psikiyatrik bozukluk için geçerli olduğundan, nörotrofin düzeylerini artırmak depresyon gibi psikiyatrik bozuklukları, PH ve AH gibi nörodejeneratif hastalıkları iyileştirmek için yeni tedaviler sağlayabilir. Son olarak, beyindeki nörotransmitterlerin ve hormonal aktivitenin manipülasyonu, terapötik faydalar için yetişkin nörogenezini güçlendirmede de yararlı olabilir. Gelecekteki çalışmalar nörotrofik faktörlerin, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklar için klinik uygulanabilirliğini ortaya çıkaracaktır.

## SONUÇ

Nörojenik mekanizmalar ve yetişkin nörogenezini belirleyen faktörler hakkındaki bilgiler, son birkaç yılda büyük mesafe katetmiştir. Halen, nörotrofik faktörlerin, yetişkin nörogenezini üzerinde kontrol edici ve düzenleyici etkilerini belirlemek ve yetişkin beyinin nörojenik alanlarını karakterize etmek amacıyla kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır. Heyecan verici bir konu olmasının nedeni özellikle yeni oluşan nöronların yetişkin beyinde fonksiyonel aktivitedeki rolleri ve bu hücrelerin klinik yansımalarıdır. Buna ek olarak, nörodejeneratif hastalıkların tedavi yaklaşımında öncelikle, merkezi sinir sistemindeki özel bölgelerde yer alan büyüme faktörlerinin seviyelerinin nasıl arttırılacağı ve bu faktörlerin dışarıdan uygulanması durumunda en etkin aktivitenin nasıl elde edileceği önemlidir. Bazı çalışmalar, büyüme faktörlerinin *in vivo* olarak kan beyin bariyerini (KBB) geçemediğini gösterirken (125), bir başka çalışma KBB'yi geçme yeteneğinin var olabileceğini (126), ancak söz konusu geçirgenliğin büyüme faktörüne bağlı olarak farklılık göstereceğini bildirmektedir.

Teknolojide yaşanan son yenilikler araştırma alanı ile birleşince birçok hastalığın tanı ve tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu bağlamda, özellikle nörodejeneratif hastalıklarda kullanılabilecek büyüme faktörlerinin yeni tedavi yaklaşımlarıyla da desteklenmesi kat edilen başarıyı daha da ileriye taşıyacaktır. Eksternal uygulanan ilaçların, beyin parankimine girmesinde büyük engel oluşturan KBB (127) viral vektörler (128), hücre bazlı kanallar (129), polimer kapsülleme (130), geliştirilmiş farmakokinetik uygulamalarla artırılan beyin geçirgenliği ile peptid taklit edilmesi (131), küçük molekül replikasyonları

(132) gibi araçlar ile aşmaya çalışılmaktadır. Lipozomlar, çeşitli maddeleri kapsülleyebilen nano taşıyıcılardır (133). Lipozomların yüzeyleri siklik peptidle modifiye edilerek KBB'yi geçmeleri için kullanılmaktadır (134). Dolayısıyla büyüme faktörlerinin sistemik olarak kullanılmalarındaki en büyük engel olan KBB'yi aşabilmek için lipozom vektörlerle kombinasyonları kullanılabilir. Örneğin, KBB'yi geçemeyen ve sistemik uygulamayı takiben etkili nörofarmasötik ajan özelliği olmayan nörotrofinler, çeşitli vektörlere konjuge edilerek KBB'yi aşabilir ve hedeflenen bölgeye gitmeleri sağlanabilir (135). Tüm bunların yanında, intranazal ilaç uygulamaları da KBB'yi aşmada yüksek başarı oranına sahiptir ve ilacın MSS'ye hızlı ulaşımını sağlar (136). İlaç uygulamasının çok pratik olması, dozun kolayca tekrarlanabilir olması ve ilaç modifikasyonuna gerek olmaması gibi avantajları ile bu uygulama klinik potansiyele sahiptir. Nörotrofinlerin bu kombinasyonlarının intranazal yolla uygulanabilmesi ile doğru zamanda etkin süreyle kullanımı sonucu nörorejenerasyonu uyarak nörodejeneratif hastalıklarda tedaviye fayda sağlayabilir. Bu ve benzeri faktörlerin terapötik uygulamalarıyla ilgili problemler ilerleyen çalışmalarda daha netlik kazanacaktır.

Yukarıda bahsedildiği üzere, yakın zamanda özellikle NKH'lerin karakter ve fonksiyonel özelliklerini anlamada kat edilen mesafe, nöro-rejenerasyonun sanıldığı aksine indüklenebilir ve kontrol edilebilir olduğunu göstermiştir. Yetişkin nörogenezde büyüme faktörlerinin eksojen olarak kullanılmasıyla dejenerasyonun nöronların, rejeneratif sürece girebildiği deneysel platformlarda gösterilmiştir. Ancak nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkin bir kullanımı henüz mevcut değildir. Günümüzde nörotrofik faktörlerin beyne taşınması, kök hücre ve gen terapileri ile sağlanmıştır. Sonuç olarak büyüme faktörlerinin terapötik ajan olarak kullanımını, yetişkin nörogenezinin devamlılığı için etkin olabilir. Gelecekteki çalışmalarda bu faktörlerin tedavide kullanımını, yaşlanmanın önlenmesine ve nörodejeneratif hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasına önemli bir katkı sağlayacak ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ışık tutacaktır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti - F.T., S.F.T., S.S.T.; Veri Toplama - F.T., S.F.T., S.S.T.; Veri Analizi/Yorumlama - F.T., S.F.T., S.S.T.; Yazma - F.T., S.F.T., S.S.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Proje No: THZ-2016-21839.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - F.T., S.F.T., S.S.T.; Data Collection - F.T., S.F.T., S.S.T.; Data Analysis and/or Interpretation - F.T., S.F.T., S.S.T.; Writing - F.T., S.F.T., S.S.T.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** Istanbul University Scientific Research Projects Unit, Project No: THZ-2016-21839.

## KAYNAKLAR

- Fortier, Lisa A. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg* 2005; 34(5): 415-23. [\[CrossRef\]](#)
- Cheung TH, Rando TA. Molecular regulation of stem cell quiescence. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14(6): 329-40. [\[CrossRef\]](#)
- Dulak J, Szade K, Szade A, Nowak W, Józkwicz A. Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. *Acta Biochim Pol* 2015; 62(3): 329-37. [\[CrossRef\]](#)
- Preston SL, Alison MR, Forbes SJ, Direkze NC, Poulson R, Wright NA. The new stem cell biology: something for everyone. *Mol Pathol* 2003; 56(2): 86-96. [\[CrossRef\]](#)
- Ralston A, Rossant J. The genetics of induced pluripotency. *Reproduction* 2010; 139(1): 35-44. [\[CrossRef\]](#)
- Bjornsson CS, Apostolopoulou M, Tian Y, Temple S. It takes a village: constructing the neurogenic niche. *Dev Cell* 2015; 32(4): 435-46. [\[CrossRef\]](#)
- Lepousez G, Lledo PM. Life and death decision in adult neurogenesis: in praise of napping. *Neuron* 2011; 71(5): 768-71. [\[CrossRef\]](#)
- M.R. Akins, A.D.R. Garcia, Neurogenesis in the Adult Brain. *Encyclopedia of Cell Biology* 2016; 4: 134-40. [\[CrossRef\]](#)
- Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 1962; 135(3509): 1127-8. [\[CrossRef\]](#)
- Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965; 124: 319-35. [\[CrossRef\]](#)
- Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol* 1969; 137(4): 433-57. [\[CrossRef\]](#)
- Sun W, Kim H, Moon Y. Control of neuronal migration through rostral migration stream in mice. *Anatomy & Cell Biology* 2010; 43: 269-79. [\[CrossRef\]](#)
- Nunes MC, Roy NS, Keyoung HM, Goodman RR, McKhann G 2nd, Jiang L, Kang J, et al. Identification and isolation of multipotential neural progenitor cells from the subcortical white matter of the adult human brain. *Nat Med* 2003; 9(4): 439-47. [\[CrossRef\]](#)
- Bond AM, Ming GL, Song H. Adult Mammalian Neural Stem Cells and Neurogenesis: Five Decades Later. *Cell Stem Cell* 2015; 17: 385-95. [\[CrossRef\]](#)
- Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287(5457): 1433-8. [\[CrossRef\]](#)
- Lim DA, Alvarez-Buylla A. The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8(5): a018820. [\[CrossRef\]](#)
- Menn B, Garcia-Verdugo JM, Yaschine C, Gonzalez-Perez O, Rowitch D, Alvarez-Buylla A. Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain. *J Neurosci* 2006; 26(30): 7907-18. [\[CrossRef\]](#)
- Winner B, Cooper-Kuhn CM, Aigner R, Winkler J, Kuhn HG. Long-term survival and cell death of newly generated neurons in the adult rat olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 2002; 16(9): 1681-9. [\[CrossRef\]](#)
- Doetsch F, Alvarez-Buylla A. Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93(25): 14895-900. [\[CrossRef\]](#)
- Hatanaka Y, Zhu Y, Torigoe M, Kita Y, Murakami F. From migration to settlement: the pathways, migration modes and dynamics of neurons in the developing brain. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2016; 92(1): 1-19. [\[CrossRef\]](#)
- Bonfanti L, Theodosis DT. Expression of polysialylated neural cell adhesion molecule by proliferating cells in the subependymal layer of the adult rat, in its rostral extension and in the olfactory bulb. *Neuroscience* 1994; 62(1): 291-305. [\[CrossRef\]](#)
- Chazal G, Durbec P, Jankovski A, Rougon G, Cremer H. Consequences of neural cell adhesion molecule deficiency on cell migration in the rostral migratory stream of the mouse. *J Neurosci* 2000; 20(4): 1446-57. [\[CrossRef\]](#)
- Lois C, Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 1994; 264(5162): 1145-8. [\[CrossRef\]](#)
- Doetsch F, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci* 1997; 17(13): 5046-61. [\[CrossRef\]](#)
- Codega P, Silva-Vargas V, Paul A, Maldonado-Soto AR, Deleo AM, Pastrana E, et al. Prospective identification and purification of quiescent adult neural stem cells from their in vivo niche. *Neuron* 2014; 82(3): 545-59. [\[CrossRef\]](#)
- Wichterle H, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Direct evidence for homotypic, glia-independent neuronal migration. *Neuron* 1997; 18(5): 779-91. [\[CrossRef\]](#)
- Kheirbek MA. Finding the Roots of Adult Neurogenesis. *Cell* 2015; 161(7): 1500-2. [\[CrossRef\]](#)
- Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM, Mateo AS, Merchant-Larios H. Primary neural precursors and intermitotic nuclear migration in the ventricular zone of adult canaries. *J Neurosci* 1998; 18(3): 1020-37. [\[CrossRef\]](#)
- García-Verdugo JM, Doetsch F, Wichterle H, Lim DA, Alvarez-Buylla A. Architecture and cell types of the adult subventricular zone: in search of the stem cells. *J Neurobiol* 1998; 36(2): 234-48. [\[CrossRef\]](#)
- Gonzalez-Perez O, Alvarez-Buylla A. Oligodendrogenesis in the subventricular zone and the role of epidermal growth factor. *Brain Res Rev* 2011; 67(1-2): 147-56. [\[CrossRef\]](#)
- Kriegstein A, Alvarez-Buylla A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 149-84. [\[CrossRef\]](#)
- Zhang J, Jiao J. Molecular Biomarkers for Embryonic and Adult Neural Stem Cell and Neurogenesis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 727542. [\[CrossRef\]](#)
- Jankovski A, Sotelo C. Subventricular zone-olfactory bulb migratory pathway in the adult mouse: cellular composition and specificity as determined by heterochronic and heterotopic transplantation. *J Comp Neurol* 1996; 371(3): 376-96. [\[CrossRef\]](#)
- Tavazoie M, Van der Veken L, Silva-Vargas V, Louissaint M, Colonna L, Zaidi B, et al. A specialized vascular niche for adult neural stem cells. *Cell Stem Cell* 2008; 3(3): 279-88. [\[CrossRef\]](#)
- Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP. Tenascins and the importance of adhesion modulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(5): a004960. [\[CrossRef\]](#)
- O'Rourke NA, Sullivan DP, Kaznowski CE, Jacobs AA, McConnell SK. Tangential migration of neurons in the developing cerebral cortex. *Development* 1995; 121(7): 2165-76.
- Dennie D, Louboutin JP, Strayer DS. Migration of bone marrow progenitor cells in the adult brain of rats and rabbits. *World J Stem Cells* 2016; 8(4): 136-57. [\[CrossRef\]](#)
- Simard M, Arcuino G, Takano T, Liu QS, Nedergaard M. Signaling at the gliovascular interface. *J Neurosci* 2003; 23(27): 9254-62. [\[CrossRef\]](#)
- Lalli G. Extracellular signals controlling neuroblast migration in the postnatal brain. *Adv Exp Med Biol* 2014; 800: 149-80. [\[CrossRef\]](#)
- Choe Y, Pleasure SJ, Mira H. Control of Adult Neurogenesis by Short-Range Morphogenic-Signaling Molecules. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 8(3): a018887. [\[CrossRef\]](#)
- Garzón-Muvdi T, Quiñones-Hinojosa A. Neural stem cell niches and homing: recruitment and integration into functional tissues. *ILAR J* 2009; 51(1): 3-23. [\[CrossRef\]](#)

42. Cole AE, Murray SS, Xiao J. Bone Morphogenetic Protein 4 Signaling in Neural Stem and Progenitor Cells during Development and after Injury. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 9260592. [CrossRef]
43. Riquelme PA, Drapeau E, Doetsch F. Brain micro-ecologies: neural stem cell niches in the adult mammalian brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363(1489): 123-37. [CrossRef]
44. Ihrie RA, Alvarez-Buylla A. Cells in the astroglial lineage are neural stem cells. *Cell Tissue Res* 2008; 331(1): 179-91. [CrossRef]
45. Seri B, García-Verdugo JM, Collado-Morente L, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2004; 478(4): 359-78. [CrossRef]
46. Van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002; 415(6875): 1030-4. [CrossRef]
47. Abbott LC, Nigussie F. Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus. *Anat Histol Embryol* 2020; 49(1): 3-16. [CrossRef]
48. Laplagne DA, Espósito MS, Piatti VC, Morgenstern NA, Zhao C, van Praag H, et al. Functional convergence of neurons generated in the developing and adult hippocampus. *PLoS Biol* 2006; 4(12): e409. [CrossRef]
49. Navarro-Sanchis C, Brock O, Winsky-Sommerer R, Thuret S. Modulation of Adult Hippocampal Neurogenesis by Sleep: Impact on Mental Health. *Front Neural Circuits* 2017; 11: 74. [CrossRef]
50. Kazanis I. Can adult neural stem cells create new brains? Plasticity in the adult mammalian neurogenic niches: realities and expectations in the era of regenerative biology. *Neuroscientist* 2012; 18(1): 15-27. [CrossRef]
51. Rusznák Z, Henskens W, Schofield E, Kim WS, Fu Y. Adult Neurogenesis and Gliogenesis: Possible Mechanisms for Neurorestoration. *Exp Neurobiol* 2016; 25(3): 103-12. [CrossRef]
52. Lu QR, Cai L, Rowitch D, Cepko CL, Stiles CD. Ectopic expression of Olig1 promotes oligodendrocyte formation and reduces neuronal survival in developing mouse cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4(10): 973-4. [CrossRef]
53. Gattazzo F, Urciuolo A, Bonaldo P. Extracellular matrix: a dynamic microenvironment for stem cell niche. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840(8): 2506-19. [CrossRef]
54. Falcão AM, Marques F, Novais A, Sousa N, Palha JA, Sousa JC. The path from the choroid plexus to the subventricular zone: go with the flow! *Front Cell Neurosci* 2012; 6: 34. [CrossRef]
55. Chung BG, Flanagan LA, Rhee SW, Schwartz PH, Lee AP, Monuki ES, Jeon NL. Human neural stem cell growth and differentiation in a gradient-generating microfluidic device. *Lab Chip* 2005; 5(4): 401-6. [CrossRef]
56. Wittko IM, Schänzer A, Kuzmichev A, Schneider FT, Shibuya M, Raab S, et al. VEGFR-1 regulates adult olfactory bulb neurogenesis and migration of neural progenitors in the rostral migratory stream in vivo. *J Neurosci* 2009; 29(27): 8704-14. [CrossRef]
57. Rosenstein JM, Krum JM, Ruhrberg C. VEGF in the nervous system. *Organogenesis* 2010; 6(2): 107-14. [CrossRef]
58. Kermani P, Hempstead B. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17(4): 140-3. [CrossRef]
59. Delgado AC, Ferrón SR, Vicente D, Porlan E, Perez-Villalba A, Trujillo CM, et al. Endothelial NT-3 delivered by vasculature and CSF promotes quiescence of subependymal neural stem cells through nitric oxide induction. *Neuron* 2014; 83(3): 572-85. [CrossRef]
60. Goldberg JS, Hirschi KK. Diverse roles of the vasculature within the neural stem cell niche. *Regen Med* 2009; 4(6): 879-97. [CrossRef]
61. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(18): 11946-50. [CrossRef]
62. Funa K, Sasahara M. The roles of PDGF in development and during neurogenesis in the normal and diseased nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014; 9(2): 168-81. [CrossRef]
63. Jackson EL, Garcia-Verdugo JM, Gil-Perotin S, Roy M, Quinones-Hinojosa A, VandenBerg S, et al. PDGFR alpha-positive B cells are neural stem cells in the adult SVZ that form glioma-like growths in response to increased PDGF signaling. *Neuron* 2006; 51(2): 187-99. [CrossRef]
64. Leventhal C, Rafii S, Rafii D, Shahar A, Goldman SA. Endothelial trophic support of neuronal production and recruitment from the adult mammalian subependyma. *Mol Cell Neurosci* 1999; 13(6): 450-64. [CrossRef]
65. Marie C, Pedard M, Quirié A, Tessier A, Garnier P, Totoson P, et al. Brain-derived neurotrophic factor secreted by the cerebral endothelium: A new actor of brain function? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018; 38(6): 935-49. [CrossRef]
66. Suh H, Deng W, Gage FH. Signaling in adult neurogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009; 25: 253-75. [CrossRef]
67. Zhang H, Fang X, Huang D, Luo Q, Zheng M, Wang K, et al. Erythropoietin signaling increases neurogenesis and oligodendrogenesis of endogenous neural stem cells following spinal cord injury both in vivo and in vitro. *Mol Med Rep* 2018; 17(1): 264-72. [CrossRef]
68. Benito M, Valverde AM, Lorenzo M. IGF-I: a mitogen also involved in differentiation processes in mammalian cells. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28(5): 499-510. [CrossRef]
69. Beck KD, Powell-Braxton L, Widmer HR, Valverde J, Hefti F. Igf1 gene disruption results in reduced brain size, CNS hypomyelination, and loss of hippocampal granule and striatal parvalbumin-containing neurons. *Neuron* 1995; 14(4): 717-30. [CrossRef]
70. Lunn JS, Sakowski SA, McGinley LM, Pacut C, Hazel TG, et al. Autocrine production of IGF-I increases stem cell-mediated neuroprotection. *Stem Cells* 2015; 33(5): 1480-9. [CrossRef]
71. Carlson SW, Madathil SK, Sama DM, Gao X, Chen J, Saatman KE. Conditional overexpression of insulin-like growth factor-1 enhances hippocampal neurogenesis and restores immature neuron dendritic processes after traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014; 73(8): 734-46. [CrossRef]
72. Liu J, Spéder P, Brand AH. Control of brain development and homeostasis by local and systemic insulin signalling. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(Suppl 1): 16-20. [CrossRef]
73. de Pablo F, de la Rosa EJ. The developing CNS: a scenario for the action of proinsulin, insulin and insulin-like growth factors. *Trends Neurosci* 1995; 18(3): 143-50. [CrossRef]
74. Supeno NE, Pati S, Hadi RA, Ghani AR, Mustafa Z, Abdullah JM, et al. IGF-1 acts as controlling switch for long-term proliferation and maintenance of EGF/FGF-responsive striatal neural stem cells. *Int J Med Sci* 2013; 10(5): 522-31. [CrossRef]
75. Erickson RI, Paucar AA, Jackson RL, Visnyei K, Kornblum H. Roles of insulin and transferrin in neural progenitor survival and proliferation. *J Neurosci Res* 2008; 86(8): 1884-94. [CrossRef]
76. Chen J, Zeng F, Forrester SJ, Eguchi S, Zhang MZ, Harris RC. Expression and Function of the Epidermal Growth Factor Receptor in Physiology and Disease. *Physiol Rev* 2016; 96(3): 1025-69. [CrossRef]
77. Galvez-Contreras AY, Gonzalez-Castaneda RE, Luquin S, Gonzalez-Perez O. Role of fibroblast growth factor receptors in astrocytic stem cells. *Curr Signal Transduct Ther* 2012; 7(1): 81-6. [CrossRef]
78. Kokovay E, Goderie S, Wang Y, Lotz S, Lin G, Sun Y, et al. Adult SVZ lineage cells home to and leave the vascular niche via differential responses to SDF1/CXCR4 signaling. *Cell Stem Cell* 2010; 7(2): 163-73. [CrossRef]



79. Türeyen K, Vemuganti R, Bowen KK, Sailor KA, Dempsey RJ. EGF and FGF-2 infusion increases post-ischemic neural progenitor cell proliferation in the adult rat brain. *Neurosurgery* 2005; 57(6): 1254-63; discussion 1254-63. [\[CrossRef\]](#)
80. Woodbury ME, Ikezu T. Fibroblast growth factor-2 signaling in neurogenesis and neurodegeneration. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014; 9(2): 92-101. [\[CrossRef\]](#)
81. Iwata T, Hevner RF. Fibroblast growth factor signaling in development of the cerebral cortex. *Dev Growth Differ* 2009; 51(3): 299-323. [\[CrossRef\]](#)
82. Werner S, Unsicker K, von Bohlen und Halbach O. Fibroblast growth factor-2 deficiency causes defects in adult hippocampal neurogenesis, which are not rescued by exogenous fibroblast growth factor-2. *J Neurosci Res* 2011; 89(10): 1605-17. [\[CrossRef\]](#)
83. Newman MP, Féron F, Mackay-Sim A. Growth factor regulation of neurogenesis in adult olfactory epithelium. *Neuroscience* 2000; 99(2): 343-50. [\[CrossRef\]](#)
84. Kirby ED, Muroy SE, Sun WG, Covarrubias D, Leong MJ, Barchas LA, et al. Acute stress enhances adult rat hippocampal neurogenesis and activation of newborn neurons via secreted astrocytic FGF2. *Elife* 2013; 2: e00362. [\[CrossRef\]](#)
85. Gritti A, Parati EA, Cova L, Frolichsthal P, Galli R, Wanke E, et al. Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth factor. *J Neurosci* 1996; 16(3): 1091-100. [\[CrossRef\]](#)
86. Arsenijevic Y, Weiss S, Schneider B, Aebischer P. Insulin-like growth factor-I is necessary for neural stem cell proliferation and demonstrates distinct actions of epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2. *J Neurosci* 2001; 21(18): 7194-202. [\[CrossRef\]](#)
87. Kim SE, Lee JJ, Song YS. Neurodegenerative diseases. In *Clinical PET and PET/CT: Principles and Applications*. Springer New York; 2013; p. 151-173. [\[CrossRef\]](#)
88. Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, Saykin AJ. Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: A systems biology perspective. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2017; 174(1): 93-112. [\[CrossRef\]](#)
89. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(2): 126-33. [\[CrossRef\]](#)
90. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(8): a009258. [\[CrossRef\]](#)
91. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2019; 14(1): 32. [\[CrossRef\]](#)
92. Nopoulos PC. Huntington disease: a single-gene degenerative disorder of the striatum. *Dialogues Clin Neurosci* 2016; 18(1): 91-8. [\[CrossRef\]](#)
93. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* 2020; 19(1): 15-33. [\[CrossRef\]](#)
94. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol* 2015; 29(2): 97-115. [\[CrossRef\]](#)
95. Weissmiller AM, Wu C. Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders. *Transl Neurodegener* 2012; 1(1): 14. [\[CrossRef\]](#)
96. Cameron HA, Hazel TG, McKay RD. Regulation of neurogenesis by growth factors and neurotransmitters. *J Neurobiol* 1998; 36(2): 287-306. [\[CrossRef\]](#)
97. Pöyhönen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. Effects of Neurotrophic Factors in Glial Cells in the Central Nervous System: Expression and Properties in Neurodegeneration and Injury. *Front Physiol* 2019; 10: 486. [\[CrossRef\]](#)
98. Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci* 2018; 19(11): 3650. [\[CrossRef\]](#)
99. Gharami K, Xie Y, An JJ, Tonegawa S, Xu B. Brain-derived neurotrophic factor over-expression in the forebrain ameliorates Huntington's disease phenotypes in mice. *J Neurochem* 2008; 105(2): 369-79. [\[CrossRef\]](#)
100. Carradori D, Eyer J, Saulnier P, Pr at V, des Rieux A. The therapeutic contribution of nanomedicine to treat neurodegenerative diseases via neural stem cell differentiation. *Biomaterials* 2017; 123: 77-91. [\[CrossRef\]](#)
101. Schindowski K, Belarbi K, Bu e L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes Brain Behav* 2008; 7 Suppl 1(1): 43-56. [\[CrossRef\]](#)
102. Regensburger M, Prots I, Winner B. Adult hippocampal neurogenesis in Parkinson's disease: impact on neuronal survival and plasticity. *Neural Plast* 2014; 2014: 454696. [\[CrossRef\]](#)
103. Tang JJ, Podratz JL, Lange M, Scrabble HJ, Jang MH, Windebank AJ. Mechano growth factor, a splice variant of IGF-1, promotes neurogenesis in the aging mouse brain. *Mol Brain* 2017; 10(1): 23. [\[CrossRef\]](#)
104. Segura I, De Smet F, Hohensinner PJ, Ruiz de Almodovar C, Carmeliet P. The neurovascular link in health and disease: an update. *Trends Mol Med* 2009; 15(10): 439-51. [\[CrossRef\]](#)
105. Lee, Bun-Hee, and Yong-Ku Kim. Increased plasma VEGF levels in major depressive or manic episodes in patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders* 2012; 136(1/2): 181-4. [\[CrossRef\]](#)
106. Giuffrida ML, Copani A, Rizzarelli E. A promising connection between BDNF and Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2018; 10(8): 1791-2. [\[CrossRef\]](#)
107. Pandini G, Satriano C, Pietropaolo A, Gian  F, Travaglia A, La Mendola D, et al. The Inorganic Side of NGF: Copper(II) and Zinc(II) Affect the NGF Mimicking Signaling of the N-Terminus Peptides Encompassing the Recognition Domain of TrkA Receptor. *Front Neurosci* 2016; 10: 569. [\[CrossRef\]](#)
108. Eyjolfsdottir H, Eriksdottir M, Linderoth B, Lind G, Juliusson B, Kusk P, et al. Targeted delivery of nerve growth factor to the cholinergic basal forebrain of Alzheimer's disease patients: application of a second-generation encapsulated cell biodelivery device. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8(1): 30. [\[CrossRef\]](#)
109. Mitra S, Behbahani H, Eriksdottir M. Innovative Therapy for Alzheimer's Disease-With Focus on Biodelivery of NGF. *Front Neurosci* 2019; 13: 38. [\[CrossRef\]](#)
110. Suzuki K, Suzuki S, Ishii Y, Fujita H, Matsubara T, Okamura M, et al. Serum insulin-like growth factor-1 levels in neurodegenerative diseases. *Acta Neurol Scand* 2019; 139(6): 563-7. [\[CrossRef\]](#)
111. Niu J, Xie J, Guo K, Zhang X, Xia F, Zhao X, et al. Efficient treatment of Parkinson's disease using ultrasonography-guided rhFGF20 proteoliposomes. *Drug Deliv* 2018; 25(1): 1560-9. [\[CrossRef\]](#)
112. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomska W, Niewiadomska G. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21(3): 1170. [\[CrossRef\]](#)
113. Whone AL, Boca M, Luz M, Woolley M, Mooney L, Dharia S, et al. Extended Treatment with Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2019; 9(2): 301-13. [\[CrossRef\]](#)

114. Huttunen HJ, Saarma M. CDNF Protein Therapy in Parkinson's Disease. *Cell Transplant* 2019; 28(4): 349-66. [\[CrossRef\]](#)
115. Numao A, Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Clinical correlates of serum insulin-like growth factor-1 in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(2): 212-6. [\[CrossRef\]](#)
116. Zuccato C, Cattaneo E. Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease. *Prog Neurobiol* 2007; 81(5-6): 294-330. [\[CrossRef\]](#)
117. Martínez-Serrano A, Björklund A. Protection of the neostriatum against excitotoxic damage by neurotrophin-producing, genetically modified neural stem cells. *J Neurosci* 1996; 16(15): 4604-16. [\[CrossRef\]](#)
118. Zimmermann T, Remmers F, Lutz B, Leschik J. ESC-Derived BDNF-Overexpressing Neural Progenitors Differentially Promote Recovery in Huntington's Disease Models by Enhanced Striatal Differentiation. *Stem Cell Reports* 2016; 7(4): 693-706. [\[CrossRef\]](#)
119. Yusuf IO, Cheng PH, Chen HM, Chang YF, Chang CY, Yang HI, et al. Fibroblast Growth Factor 9 Suppresses Striatal Cell Death Dominantly Through ERK Signaling in Huntington's Disease. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48(2): 605-17. [\[CrossRef\]](#)
120. Gören JL. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia. *Ment Health Clin* 2016; 6(6): 285-8. [\[CrossRef\]](#)
121. Neugebauer K, Hammans C, Wensing T, Kumar V, Grodd W, Mevissen L, et al. Nerve Growth Factor Serum Levels Are Associated With Regional Gray Matter Volume Differences in Schizophrenia Patients. *Front Psychiatry* 2019; 10: 275. [\[CrossRef\]](#)
122. Peng S, Li W, Lv L, Zhang Z, Zhan X. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med* 2018; 26(143): 127-36.
123. Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig* 2010; 7(4): 231-5. [\[CrossRef\]](#)
124. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci* 2019; 13:363. [\[CrossRef\]](#)
125. Pardridge WM. Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development. *Mol Interv* 2003; 3(2): 90-105, 51. [\[CrossRef\]](#)
126. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37(12): 1553-61. [\[CrossRef\]](#)
127. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 36(2): 280-6. [\[CrossRef\]](#)
128. Fu H, McCarty DM. Crossing the blood-brain-barrier with viral vectors. *Curr Opin Virol* 2016; 21: 87-92. [\[CrossRef\]](#)
129. Sivandzade F, Cucullo L. In-vitro blood-brain barrier modeling: A review of modern and fast-advancing technologies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; 38(10): 1667-81. [\[CrossRef\]](#)
130. Jaeger CB, Winn SR, Tresco PA, Aebischer P. Repair of the blood-brain barrier following implantation of polymer capsules. *Brain Res* 1991; 551(1-2): 163-70. [\[CrossRef\]](#)
131. Ghosh D, Peng X, Leal J, Mohanty R. Peptides as drug delivery vehicles across biological barriers. *J Pharm Investig* 2018; 48(1): 89-111. [\[CrossRef\]](#)
132. Wang Y, Gallagher E, Jorgensen C, Troendle EP, Hu D, Searson PC, et al. An experimentally validated approach to calculate the blood-brain barrier permeability of small molecules. *Sci Rep* 2019; 9(1): 6117. [\[CrossRef\]](#)
133. Xing H, Hwang K, Lu Y. Recent Developments of Liposomes as Nanocarriers for Theranostic Applications. *Theranostics* 2016; 6(9): 1336-52. [\[CrossRef\]](#)
134. Chen C, Duan Z, Yuan Y, Li R, Pang L, Liang J, et al. Peptide-22 and Cyclic RGD Functionalized Liposomes for Glioma Targeting Drug Delivery Overcoming BBB and BBTB. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017; 9(7): 5864-73. [\[CrossRef\]](#)
135. Pardridge WM. Neurotrophins, neuroprotection and the blood-brain barrier. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(12): 1753-7.
136. Marianecci C, Rinaldi F, Hanieh PN, Di Marzio L, Paolino D, Carafa M. Drug delivery in overcoming the blood-brain barrier: role of nasal mucosal grafting. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 325-35. [\[CrossRef\]](#)