



## Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Filiz KAZAK<sup>1</sup>, Gül Fatma YARIM<sup>1</sup>✉

1. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, TÜRKİYE.

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
17.04.2014	02.06.2014	20.10.2015

**Öz:** Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin ailesinin bir üyesi olup merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöronların yaşamasında, büyümesinde ve fonksiyonlarında görev alır. BDNF mRNA ve protein düzeyleri serebellum, hipokampus, bulbus olfaktorius, medulla spinalis, talamus, prefrontal serebral korteks, hipotalamus, amigdala, koku sisteminin projeksiyon bölgeleri, striatum ve superior kollikulusta tespit edilmiştir. Yapılan ilk BDNF ekspresyonu çalışmalarında molekülün nöronlarla ilişkili olduğu belirlenmiş olmasına rağmen, daha sonraki çalışmalarda BDNF'nin merkezi sinir sisteminde nöron harici hücrelerden, periferde vasküler endotel hücrelerinden, lenfositlerden, trombositlerden, lökositlerden, monositlerden, T ve B lenfositlerden sentezlendiği belirlenmiştir. Kalp, akciğer, böbrek, dalak ve mesane hücrelerinde de BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir. BDNF ekspresyonu ve konsantrasyonu fizyolojik olaylarda ve patolojik durumlarda değişmektedir. BDNF, merkezi sinir sisteminde esas olarak nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olurken, önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine de katkıda bulunur. Sinir sisteminde nöronların sağkalımını desteklemesi ve nöronal fonksiyonları etkilemesinden dolayı nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesinde, BDNF uygulamaları önem ve hız kazanmıştır. Bu derlemenin amacı, BDNF'nin yapısı, sentezi, etki mekanizması, fonksiyonları ve tedavi amaçlı kullanımı hakkında bilgi vermektir.

**Anahtar Kelimeler:** BDNF, Nörodejenerasyon, p75<sup>NTR</sup>, TrkB.

## Brain Derived Neurotrophic Factor

**Abstract:** Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), is a member of neurotrophin family having roles in survival, growth and function of neurons in the central and peripheral nervous system. BDNF mRNA and protein levels have been identified in the cerebellum, hippocampus, bulbus olfaktorius, spinal cord, thalamus, prefrontal cerebral cortex, hypothalamus, amygdala, regions of the projections of the olfactory system, striatum and superior colliculus. Although the early BDNF expression studies have demonstrated that this molecule were related with neurons, while in subsequent studies the BDNF synthesis have been determined in non-neuronal cells of central nervous system, peripheral vascular endothelial cells, lymphocytes, platelets, leukocytes, monocytes, T and B lymphocytes. Also, BDNF mRNA expression has been reported in heart, lung, kidney, spleen and urinary bladder cells. The expression and concentration of BDNF varies in physiological events and pathological situations. BDNF serves mainly to the development and refreshment of neurons in the central nervous system in addition to contributing to be structurally healthy of important nerve pathways and to the continuity of their performance. Because of the importance of BDNF to the neuronal survival and function in nervous system, applications of this neurotrophin in treatment of neurodegenerative diseases has gained importance and acceleration. The purpose of this review is to provide information about the structure, synthesis, functions and therapeutic use of BDNF.

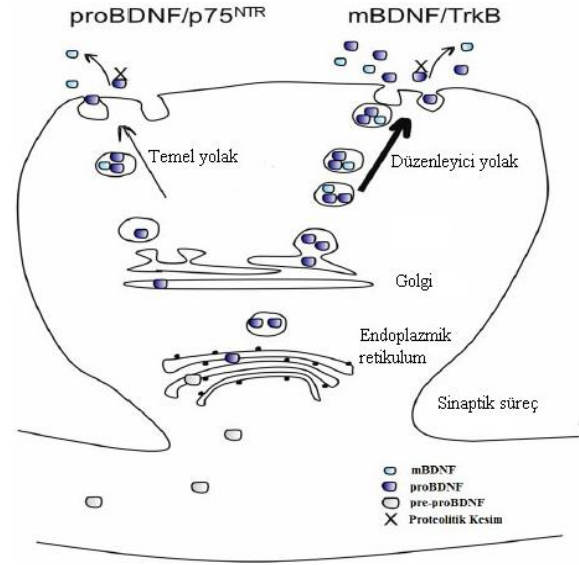
**Keywords:** BDNF, Neurodegeneration, p75<sup>NTR</sup>, TrkB.

## GİRİŞ

**B**eyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF, brain-derived neurotrophic factor), merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir. BDNF, merkezi sinir sisteminde (MSS) esas olarak nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olurken, nörotransmitterlerin görev yaptıkları önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine katkıda bulunur. BDNF'nin sentezindeki yetersizliğin ya da bozukluğun insanların ve hayvanların nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklarına yatkınlığını artırabileceğine dair görüşler bulunmaktadır. BDNF'nin nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğine dair pek çok bilimsel çalışma bulunmaktadır (1-4). Bu derlemede, BDNF'nin yapısı, sentezi, etki mekanizması, fonksiyonları ve tedavi amaçlı kullanımı hakkında farklı bilgilerin sunumu amaçlanmıştır.

## Yapısı ve Biyosentezi

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, 13.5 kDa'luk dimerik bir proteindir (5,6). İnsan BDNF'si domuz, fare ve rat BDNF'si ile homologdur (7,8). BDNF %50'den fazla oranda sinir büyüme faktörü (NGF), %50 oranında NT-3 ve NT-4/5 ile homolojiye sahiptir (5). Öncül molekül pre-proBDNF endoplazmik retikulumda öncül dizisinden kesilir, 32 kDa'lık proBDNF oluşur. ProBDNF hücre içinde furin ya da pro-konvertaz enzimleri tarafından kesilerek ya da proBDNF olarak salındıktan sonra, hücre dışında matriks metalloproteinazlar ve plazminin katalizlediği enzimatik reaksiyonlarla pro formundan yaklaşık 14 kDa'luk olgun BDNF (mBDNF) formuna dönüştürülür (9,10). BDNF salınımı hem düzenleyici hem de sürekli salınım yolları ile gerçekleşir (Şekil 1).



**Şekil 1.** Nöronlarda BDNF sentezi, paketlenmesi ve salınımı (10).

TrkB: tropomyozin ilgili kinaz B, P75NTR: p75 nörotrofin reseptör, NF-κB: nükleer faktör kappa B, JNK: c-Jun N-terminal kinaz, RhoA-GTP: GTP-bağlı Ras homolog gen ailesi-üye A, ERK/MAPK: hücre içi sinyal düzenleyici kinaz/mitojen-aktifli protein kinaz.

**Figure 1.** BDNF synthesis, packaging and secretion in neurons (10).

TrkB: tropomyosin related kinase B, P75NTR: p75 neurotrophin receptor, NF-κB: nuclear factor kappa-B, JNK: c-Jun N-terminal kinase, RhoA-GTP: GTP related Ras homolog gene family, member A, ERK/MAPK: extracellular-signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase.

## Ekspresyonu ve Vücutta Bulunduğu Hücreler

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör mRNA ekspresyonu, nöronal aktiviteyle pozitif ilişki gösterir. Bu süreçlerde gözlenen artış, bazen fazla sinaptik aktiviteye bağlı olarak veya BDNF'nin trofik fonksiyonuyla bağlantılı olarak oluşabilmektedir (11). BDNF mRNA ve protein düzeyleri hipokampus (12), amigdala, koku sisteminin projeksiyon bölgeleri (13), prefrontal serebral korteks iç ve dış tabakalarının piramidal tabakaları (14), hipotalamus, neokorteks, serebellum, striatum, talamus (15) ve superior kollikulus bölgelerinde tespit edilmiştir (5). Bulbus olfaktoriusta, medulla spinaliste ve

adrenerjik beyin sapı çekirdeklerinde de BDNF mRNA'sı belirlenmiştir (7,12,16).

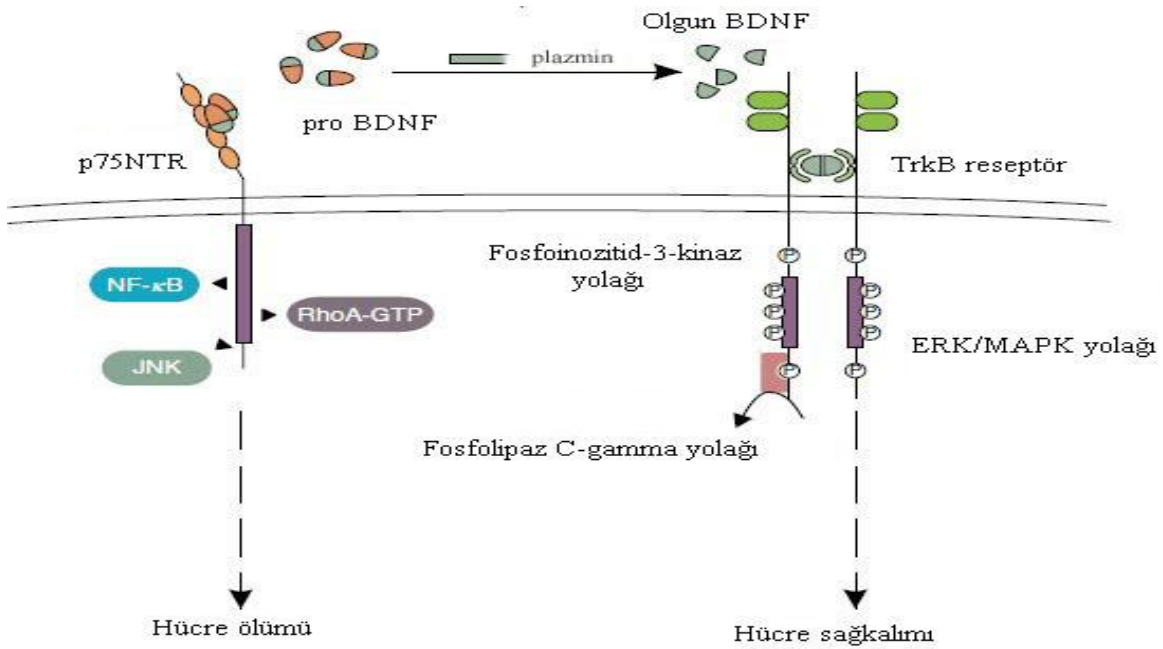
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör mRNA ekspresyonu fizyolojik ve patolojik durumlarda değişmektedir (16-18). Öğrenme ve hafıza stimülasyonu gibi olgularda BDNF mRNA ekspresyonu artmaktadır (19,20). Fiziksel egzersizin ve östrus siklusunun BDNF ekspresyonunu değiştirmektedir (21,22). Periferde vasküler endotel hücrelerinden, lenfositlerden, trombositlerden, lökositlerden, monositlerden, T ve B lenfositlerden de BDNF'nin sentezlendiği belirlenmiştir (23-27). Kalpte, akciğer dokusunda, böbrek, mesane ve viseral epitelyal hücrelerinde, büyük damarlarda, dalakta ve düz kas hücrelerinde de BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir (28-30).

### Reseptörleri ve Etki Mekanizması

BDNF'nin yüksek affiniteli reseptörü TrkB, düşük affiniteli reseptörü ise p75<sup>NTR</sup>'dir (6,31-33). ProBDNF'nin p75<sup>NTR</sup>'ye bağlanması nöronal

apoptozisi teşvik eder (34). BDNF TrkB reseptörüne bağlandıktan sonra fosfatidil inozitol-3 kinaz (PI-3 K), fosfolipaz C gamma (PLC $\gamma$ ) ve hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz 1/2 (ERK, 1/2), gibi büyüme ve sağkalım sinyal yollarını aktive eder (6,35,36).

Presinaptik alandaki mBDNF veya proBDNF sırasıyla TrkB ve p75<sup>NTR</sup> reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre içine mBDNF-TrkB ve pro-BDNF-p75<sup>NTR</sup> kompleksleri olarak alınıp aksonlarda dinein, dinaktin ve diğer düzenleyici proteinler aracılığıyla hücre gövdesine doğru geri taşınır (Şekil 2) (37). BDNF'nin gen ifadesinin düzenlenmesinde, nöronal sağkalım ve sinaptik plastisite ile ilişkili genleri düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB)'in etkisi vardır. CREB fosforillendiğinde transkripsiyonel olarak aktifleşir ve nöronal aktiviteye, hormonlara ve büyüme faktörleri gibi uyarılara karşı cevap oluşturur (38). BDNF'nin, periferik sinir siteminde p75<sup>NTR</sup> reseptörü aracılığı ile sempatik nöronların apoptozisine neden olduğu belirlenmiştir (35).



**Şekil 2.** BDNF'nin reseptörleri ve sinyalizasyon yolları (37). mBDNF: olgun BDNF, proBDNF: öncül peptid BDNF, pre-pro-BDNF: öncül BDNF.

**Figure 2.** Receptors and signaling pathways of BDNF (37). mBDNF: mature BDNF, proBDNF: precursor peptide BDNF, pre-pro-BDNF: precursor BDNF.

### Fonksiyonları

Başlıca fonksiyonu hipokampal ve kortikal nöronlar ile periferik duyu nöronlarının yaşamasını

sağlamak olan BDNF, dendritlerin büyümesinde, piramidal nöronların dendritik dallanmasında ve sinaptik plastisitede rol almaktadır (6,39-44). BDNF'nin presinaptik nörotransmitter salınımını

artırdığı ve sinaptik yapılanmayı hızlandırdığı, TrkB aracılığı ile dopamin salınımını regüle ettiği rapor edilmiştir (45,46). BDNF, retinal gangliyonlar ve spinal motor nöronlar gibi bazı periferik duyu nöronlarının da sağkalımında rol oynamaktadır (39,47). Sinaptik transmisyon ve hücrel uyandırılabilirliği etkileyerek davranış ve öğrenme ile ilgili fonksiyonları ve belleği etkileyen sinaptik değişiklikleri etkilemektedir (6,42,48). Antiepileptik ve duygudurum dengeleyici bir ajan olarak kullanılan valproik asitin, gebe ratlara ve farelere verilmesinden sonra, fötusların beyin dokusunda BDNF'nin ekspresyonunun ve protein düzeyinin arttığı ve valproik asitten kaynaklı artmış BDNF ekspresyonunun bilişsel bozukluklara neden olabileceği anlaşılmıştır (49). Korkunun ifadesinde, nöroendokrin ve davranışsal duyarlılığında bireysel farklılıklara arabuluculuk eden amigdala bölgesindeki sinyal yollarında BDNF'nin rolü olduğu ifade edilmiştir (50).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün kan glukoz ve lipid düzeylerini etkilediği, tip-2 diyabette BDNF düzeylerinin azalmış olduğu saptanmıştır (51). Kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu uyardığı rapor edilmiştir (52). Bu etkileri BDNF'nin nörotrofin olmasının yanında metabotrofin olarak da tanımlanmasının nedenidir (51).

### **Psikiyatrik Bozukluklarda BDNF**

Psikiyatrik bozuklukların etyolojisinde nörotrofik büyüme faktörlerinin rol oynadığı bildirilmiştir (53-55). Özellikle BDNF'nin psikiyatrik bozukluklarda rolü olduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde, MSS ve periferik sinir sistemi BDNF düzeyinin rol oynadığı bildirilmiştir (54,56,57). Depresyonun şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (54,58). Major depresyonun düşük serum BDNF konsantrasyonu ile karakterize olması duygudurum bozukluklarında BDNF'nin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (58). Dişi ve erkek farelerde BDNF'nin farklı beyin bölgelerinde yoğunlaştığı ve depresyona yakınlıkta cinsiyet farklılığının etkisi olabileceği rapor edilmiştir (53). Sen ve ark. (55) yaptıkları meta-analiz sonucunda, depresif hastalarda azalmış olan BDNF

düzeylerinin antidepresan tedavi ile arttığını belirlemişlerdir. Ölüm zamanında antidepresan ilaç kullananların hipokampuslarının dentat girusunda, hilar bölgesinde ve supragranular bölgesinde BDNF ekspresyonunun antidepresan kullanmayanlarınkine göre arttığı rapor edilmiştir (18).

### **Nörodejeneratif Hastalıklarda BDNF**

Alzheimer (59,60), Parkinson (17), Huntington hastalığı (61), Amyotrofik lateral skleroz (62) gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyindeki BDNF ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Alzheimer'lı hastaların ölümünden sonra beyin dokusunda azalmış BDNF mRNA ekspresyonu saptanmıştır (59,63). Bazı bilimsel çalışmalarda Alzheimer'lı ve Parkinson'lu hastalarda serum BDNF konsantrasyonunun azaldığı (64-67), bazı çalışmalarda ise (64,68) arttığı rapor edilmiştir (69,70). Bununla birlikte, Alzheimer'lı hastalarda BDNF'nin serum konsantrasyonunun değişmediği de bildirmişlerdir (70,71).

Serum BDNF konsantrasyonunun, MS'te yükseldiği (72) ve BDNF'nin yangısal hasardan nöronları koruyabileceği öne sürülmüştür (25,73). MS hastalarında BDNF mRNA ekspresyonunun, diğer nörolojik hastalıklara ve sağlıklı kontrollere göre, % 60 oranında artmış olduğu saptanmıştır (26). Sarchielli ve ark. (74) ise yaptıkları çalışmalarında MS'in atak döneminde ve iyileşme aşamasında periferik kan mononükleer hücreler tarafından, BDNF üretiminin kontrollere göre daha düşük olduğunu ve bu azalmanın MS'in ilerlemiş olduğu hastalarda daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir. MS'li hastalarda serum mBDNF ve proBDNF formlarının arttığı, kesik BDNF formunun azaldığı ortaya konulmuştur (75).

### **BDNF'nin Tedavi Amaçlı Kullanımı**

BDNF'nin nörolojik, psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğine dair pek çok bilimsel veri mevcuttur (25,76,77). BDNF'nin antidepresan etkisi bulunmaktadır (78-80). Deneysel stres modelinde BDNF uygulamasının, monoaminerjik sistemlerin aktivasyonuna aracılık ederek antidepresan benzeri etki gösterdiği saptanmıştır (78). Hipokampusa

BDNF infüzyonunun depresyonun davranış modeline, öğrenilmiş çaresizliğe ve zorla yüzme testine olası etkilerinin incelendiği bir araştırmanın sonuçları BDNF'nin antidepresan tedavisine katkı yapabileceğini göstermektedir (79).

Hippokampal BDNF uygulamasının ratlarda yer tanımada rolü olan mekansal belleği desteklediği rapor edilmiştir (3). Makar ve ark. (81), farelerde deneysel alerjik ensefalomyelitisin tedavisinde BDNF ile dönüştürülmüş kemik iliği kök hücrelerinin klinik bozuklukları, yangıyı ve apoptozu azalttığını gözlemlemiştir. Hipoksik iskemik beyin hasarı modelinde korteks ve hipokampusu uygulanan BDNF'nin nöral kök hücrelerin sağkalımını artırdığı saptanmıştır (4). BDNF'nin fensiklidin ile uyarılmış apoptozisi baskıladığı anlaşılmıştır (82). Deneysel fokal serebral iskemide oluşturulduktan sonra damar içi BDNF uygulamasının infarktüs boyutunu azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (83). BDNF'nin Huntington hastalığı modelinde potansiyel terapötik etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (84). Ratlarda serotonerjik nöron hasarı modelinde BDNF'nin kortekse uygulanmasının serotonerjik aksonların sağkalımını ve aksonal filizlenmeyi arttırdığı bildirilmiştir (85). Nagahara ve ark. (86), Alzheimer hastalıklı transgenik farelerde, yaşlı ratlarda ve yaşlı maymunlarda entorhinal korteks BDNF uygulamalarının etkilerini incelemiştir. Transgenik farelerde BDNF uygulamasının sinaps kaybını azalttığını, anormal gen ekspresyonunu kısmen normalleştirdiğini, öğrenme ve hafıza bozukluğunu onardığını, yaşlı ratlarda ve maymunlarda ise nöronal atrofiyi azalttığını, yaşa bağlı bilişsel bozuklukları hafiflettiği rapor edilmiştir.

## SONUÇ

Nörodejeneratif hastalıklar ve nörolojik bozukluklar önemli ve büyüyen bir sorun haline gelmiştir. Nörodejeneratif hastalıkların en bilinen formları Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, frontotemporal demans, vasküler demans, Lewy cisimcikli demans, amyotrofik lateral skleroz ve Huntington hastalığıdır. Nörodejeneratif hastalıkların tanısı ile ilişkili moleküler düzensizliklerin tanımlanması, bu hastalıklarda erken, doğru ve ayırıcı tanı için patogenetik

mekanizmaların aydınlatılması ve yeni biyomarkerların keşfi için önemli bilgiler sağlayabilir. Son yıllarda, nörodejeneratif hastalıklarda ve nörolojik bozukluklarda BDNF'nin rol oynadığını gösteren bilimsel çalışmalar, BDNF'nin bu hastalıklar için yeni bir belirteç ve aynı zamanda tedavi edici olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Lee FS., Chao MV., 2008. Neurotrophic factors. *Neural Sciences*, 1, 96-102.
2. Honea RA., Cruchaga C., Perea RD., Saykin AJ., Burns JM., Weinberger DR., Goate AM., 2013. Characterizing the role of brain derived neurotrophic factor genetic variation in Alzheimer's Disease neurodegeneration. *PLoS One*, Sep 26, e76001.
3. Ozawa T., Yamada K., Ichitani Y., 2014. Hippocampal BDNF treatment facilitates consolidation of spatial memory in spontaneous place recognition in rats. *Behavioral Brain Research*, 263, 210-216.
4. Rosenblum S., Smith TN., Wang N., Chua JY., Westbroek E., Wang K., Guzman R., 2014. BDNF pre-treatment of human embryonic-derived neural stem cells improves cell survival and functional recovery after transplantation in hypoxic-ischemic stroke. *Cell Transplantation* [Epub ahead of print].
5. Wetmore C., Cao Y., Pettersson RF., Olson L., 1991. Brain-derived neurotrophic factor: subcellular compartmentalization and interneuronal transfer as visualised with anti-peptide antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88, 9843-9847.
6. Bekinschtein P., Cammarota M., Izquierdo I., Medina JH., 2008. BDNF and Memory Formation and Storage. *Neuroscientist*, 14, 147-156.
7. Hofer M., Pagliuso SR., Hohn A., Leibrock J., Barok YA., 1990. Regional distribution of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *The EMBO Journal*, 9, 2459-2464.
8. Rosenthal A., Goeddel DV., Nguyen T., Lewis M., Shih M., Laramie GR., Nikolics K., Winslow JW., 1990. Primary structure and biological activity of a novel human neurotrophic factor. *Neuron*, 4,

- 767-773.
9. Mowla SJ., Farhadi HF., Pareek S., Atwal JK., Morris SJ., Seidah NG., Murphy RA., 2001. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 12660-12666.
  10. Cunha C., Brambilla R., Thomas KL., 2010. A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 3, 1-14.
  11. Tongiorgi E., Baj G., 2008. Functions and mechanisms of BDNF mRNA trafficking. *Novartis Foundation Symposium*, 289, 136-147.
  12. Dugich-Djordjevic MM., Peterson C., Isono F., Widmer HR., Denton TL., Bennett GL., Hefti F., 1995. Immunohistochemical visualization of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *European Journal of Neuroscience*, 7, 1831-1839.
  13. Phillips HS., Hains JM., Laramie GR., Rosenthal A., Winslow JW., 1990. Widespread expression of BDNF but not NT3 by target areas of basal forebrain cholinergic neurons. *Science*, 250, 290-294.
  14. Huntley GW., Benson DL., Jones EG., Isackson PJ., 1992. Developmental expression of brain derived neurotrophic factor mRNA by neurons of fetal and adult monkey prefrontal cortex. *Brain Research Developmental Brain Research*, 70, 53-63.
  15. Nawa H., Carnahan J., Gail C., 1995. BDNF protein measured by a novel enzyme immunoassay in normal brain and after seizure: partial disagreement with mRNA levels. *European Journal of Neuroscience*, 7, 1527-1535.
  16. Castrén E., Thoenen H., Lindholm D., 1995. Brain derived neurotrophic factor messenger RNA is expressed in the septum, hypothalamus and in adrenergic brain stem nuclei of adult rat brain and is increased by osmotic stimulation in the paraventricular nucleus. *Neuroscience*, 64, 71-80.
  17. Howells DW., Porritt M., Wong JY., Batchelor PE., Kalnins R., Hughes AJ., Donnan GA., 2000. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's diseases substantia nigra. *Experimental Neurology*, 166, 127-135.
  18. Chen B., Dowlatshahi D., MacQueen GM., Wang JF., Young LT., 2001. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry*, 50, 260-265.
  19. Patterson SL., Grover LM., Schwartzkroin PA., Bothwell M., 1992. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron*, 9, 1081-1088.
  20. Bramham CR., Southard T., Sarvey JM., Herkenhem M., Brady LS., 1996. Unilateral LTP triggers bilateral increases in hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA expression in behaving rats: evidence for interhemispheric communication. *Journal of Comparative Neurology*, 368, 371-382.
  21. Neeper SA., Gomez-Pinilla F., Choi J., Cotman C., 1995. Exercise and brain neurotrophins. *Nature*, 373, 109.
  22. Scharfman HE., Mercurio TC., Goodman JH., Wilson MA., MacLusky NJ., 2003. Hippocampal excitability increases during the estrous cycle in the rat: a potential role for brain-derived neurotrophic factor. *The Journal of Neuroscience*, 23, 11641-11652.
  23. Yamamoto H., Gurney ME., 1990. Human Platelets Contain Brain-Derived Neurotrophic Factor. *The Journal of Neuroscience*, 11, 3469-3478.
  24. Kerschensteiner M., Gallmeier E., Behrens L., Leal VV., Misgeld T., Klinkert WE., Kolbeck R., Hoppe E., Oropeza-Wekerle RL., Bartke I., Stadelmann C., Lassmann H., Wekerle H., Hohfeld R., 1999. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *The Journal of Experimental Medicine*, 189, 865-870.
  25. Hohfeld R., Kerschensteiner M., Stadelmann C., Lassmann H., Wekerle H., 2000. The neuroprotective effect of inflammation: Implications for the therapy of multiple sclerosis.

- Journal of Neuroimmunology, 107, 161-166.
26. Gielen A., Khademi M., Muhallab S., Olsson T., Piehl F., 2003. Increased brain derived neurotrophic factor expression in white blood cells of relapsing- remitting multiple sclerosis patients. *Scand. The Journal of Immunology*, 57, 493-497.
  27. Lommatzsch M., Niewerth A., Klotz J., Schulte-Herbruggen O., Zingler C., Schuff-Werner P., 2007. Platelet and plasma BDNF in lower respiratory tract infections of the adult. *Respiratory Medicine*, 101, 1493-1499.
  28. Scarisbrick IA., Jones EG., Isackson PJ., 1993. Coexpression of mRNAs for NGF, BDNF, and NT-3 in the cardiovascular system of the pre- and postnatal rat. *The Journal of Neuroscience*, 13, 875-893.
  29. Yamamoto M., Sobue G., Yamamoto K., Terao S., Mitsuma T., 1996. Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75<sup>NGFR</sup>, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. *Neurochemical Research*, 21, 929-938.
  30. Lommatzsch M., Braun A., Mannsfeldt A., Botchkarev VA., Botchkareva NV., Paus R., Fischer A., Lewin GR., Renz H., 1999. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *American Journal of Pathology*, 155, 1183-1193.
  31. Barbacid M., 1994. The Trk family of neurotrophin receptors. *Journal of Neurobiology*, 25, 1386-1403.
  32. Chao MV., Hempstead BL., 1995. p75 and Trk: a two-receptor system. *Trends in Neurosciences*, 18, 321-326.
  33. Dechant G., Barde YA., 2002. The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nature Neuroscience*, 5, 1131-1136.
  34. Deinhardt K., Chao MV., 2014. Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology*, 76, 603-609.
  35. Lee FS., Chao MV., 2001. Activation of Trk neurotrophin receptors in the absence of neurotrophins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 3555-3560.
  36. Heath D., Schmidt MB., Duman RS., 2008. Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades. *Drug Discovery Today Therapeutic Strategies*, 5, 151-156.
  37. Woo NH., Lu B., 2009. BDNF in synaptic plasticity and memory. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA by Elsevier Ltd. 135-143.
  38. Jeon SJ., Rhee SY., Seo JE., Bak HR., Lee SH., Ryu JH., Cheong JH., Shin CY., Kim GH., Lee YS., Ko KH., 2011. Oroxylin A increases BDNF production by activation of MAPK-CREB pathway in rat primary cortical neuronal culture. *Neuroscience Research*, 69, 214-222.
  39. Alderson RF., Alterman AL., Barde YA., Lindsay RM., 1990. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*, 5, 297-306.
  40. Jones KR., Farinas I., Backus C., Reichardt LF., 1994. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. *Cell*, 76, 989-999.
  41. McAllister AK., Lo DC., Katz LC., 1995. Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. *Neuron*, 15, 791-803.
  42. Tongiorgi E., Righi M., Cattaneo A., 1997. Activity-dependent dendritic targeting of BDNF and TrkB mRNAs in hippocampal neurons. *The Journal of Neuroscience*, 17, 9492-9505.
  43. Horch HW., Katz LC., 2002. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nature Neuroscience*, 5, 1177-1184.
  44. Leihteinen S., Pitkanen A., 2004. Brain-derived neurotrophic factor signaling modifies hippocampal gene expression during epileptogenesis in transgenic mice. *European Journal of Neuroscience*, 19, 3245-3254.
  45. Blöchl A., Sirrenberg C., 1996. Neurotrophins stimulate the release of dopamine from rat mesencephalic neurons via Trk and p75LntR

- receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 271, 21100-21107.
46. Tyler WJ., Pozzo-Miller LD., 2001. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *The Journal of Neuroscience*, 21, 4249-4258.
47. Eaton MJ., Whittemore SR., 1996. Autocrine BDNF secretion enhances the survival and serotonergic differentiation of raphe neuronal precursor cells grafted into the adult rat CNS. *Experimental Neurology*, 140, 105-114.
48. Suzuki S., Kiyosue K., Hazama S., Ogura A., Kashihara M., Hara T., Koshimizu H., Kojima M., 2007. Brain-Derived Neurotrophic Factor Regulates Cholesterol Metabolism for Synapse Development. *The Journal of Neuroscience*, 27, 6417-6427.
49. Almeida LE., Roby CD., Krueger BK., 2014. Increased BDNF expression in fetal brain in the valproic acid model of autism. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 59C, 57-62.
50. Chou D., Huang CC., Hsu KS., 2014. Brain-derived neurotrophic factor in the amygdala mediates susceptibility to fear conditioning. *Experimental Neurology*, 255, 19-29.
51. Krabbe KS., Nielsen AR., Krogh-Madsen R., Plomgaard P., Rasmussen P., Erikstrup C., Fischer CP., Lindegaard B., Petersen AM., Taudorf S., Secher NH., Pilegaard H., Bruunsgaard H., Pedersen BK., 2007. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, 431-438.
52. Matthews VB., Astrom MB., Chan MH., Bruce CR., Krabbe KS., Prelovsek O., Akerström T., Yfanti C., Broholm C., Mortensen OH., Penkowa M., Hojman P., Zankari A., Watt MJ., Bruunsgaard H., Pedersen BK., Febbraio MA., 2009. Brain derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP activated protein kinase. *Diabetologia*, 52, 1409-1418.
53. Angelucci F., Aloe L., Vasquez PJ., Mathe AA., 2000. Mapping the differences in the brain of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in animal model of depression. *Neuroreport*, 11, 1369-1373.
54. Shimizu E., Hashimoto K., Okamura N., Koike K., Komatsu N., Kumakiri C., Nakazato M., Watanabe H., Shinoda N., Okada S., Iyo M., 2003. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*, 54, 70-75.
55. Sen S., Duman R., Sanacora G., 2008. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biological Psychiatry*, 64, 527-532.
56. Cotman CW., Berchtold NC., 2002. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25, 295-301.
57. Mai L., Jope RS., Li X., 2002. BDNF-mediated signal transduction is modulated by GSK3beta and mood stabilizing agents. *Journal of Neurochemistry*, 82, 75-83.
58. Karege F., Perret G., Bondolfi G., Schwald M., Bertschy G., Aubry JM., 2002. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, 109, 143-148.
59. Phillips HS., Hains JM., Armanini M., Laramée GR., Johnson SA., Winslow JW., 1991. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron*, 7, 695-702.
60. Holsinger RM., Schnarr J., Henry P., Castelo VT., Fahnestock M., 2000. Quantitation of BDNF mRNA in human parietal cortex by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: decreased levels in Alzheimer's disease. *Brain Research Molecular Brain Research*, 76, 347-354.
61. Zuccato C., Marullo M., Conforti P., MacDonald ME., Tartari M., Cattaneo E., 2008. Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease. *Brain Pathology*, 2, 225-238.
62. Nishio T., Sunohara N., Furukawa S., 1998. Neutrophin switching in spinal motoneurons of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport*, 9,



- 1661-1665.
63. Narisawa-Saito M., Wakabayashi K., Tsuji S., Takahashi H., Nawa H., 1996. Regional specificity of alterations in NGF, BDNF and NT-3 levels in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 7, 2925-2928.
  64. Laske C., Stransky E., Leyhe T., Eschweiler GW., Maetzler W., Wittorf A., Soekadar S., Richartz E., Koehler N., Bartels M., Buchkremer G., Schott K., 2007. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 387-394.
  65. Lee JG., Shin BS., You YS., Kim JE., Yoon SW., Jeon DW., Baek JH., Park SW., Kim YH., 2009. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in elderly Korean with dementia. *Psychiatry Investigation*, 6, 299-305.
  66. Forlenza OV., Diniz BS., Teixeira AL., Ojapi EB., Talib LL., Mendonça VA., Izzo G., Gattaz WF., 2010. Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11, 774-780.
  67. Scalzo P., Kümmer A., Bretas TL., Cardoso F., Teixeira AL., 2010. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 257, 540-545.
  68. Angelucci F., Oliviero A., Pilato F., Saturno E., Dileone M., Versace V., Musumeci G., Batocchi AP., Tonalì PA., Di Lazzaro V., 2004. Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport*, 15, 717-720.
  69. Faria MC., Gonçalves GS., Rocha NP., Moraes EN., Bicalho MA., Gualberto Cintra MT., Jardim de Paula J., José Ravic de Miranda LF., Clayton de Souza Ferreira A., Teixeira AL., Gomes KB., Carvalho MD., Sousa LP., 2014. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatric Research*, 53, 166-172.
  70. O'Bryant SE., Hobson VL., Hall JR., Barber RC., Zhang S., Johnson L., Diaz-Arrastia R., 2011. Texas Alzheimer's research consortium. Serum brain-derived neurotrophic factor levels are specifically associated with memory performance among Alzheimer's disease cases. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 31, 31-36.
  71. Laske C., Stransky E., Leyhe T., Eschweiler GW., Schott K., Langer H., Gawaz M., 2006. Decreased brain-derived neurotrophic factor (BDNF)- and  $\beta$ -thromboglobulin ( $\beta$ -TG)- blood levels in Alzheimer's disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 96, 102-103.
  72. Frota ER., Rodrigues DH., Donadi EA., Brum DG., Maciel DR., Teixeira AL., 2009. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. *Neuroscience Letters*, 460, 130-132.
  73. Lommatzsch M., Zingler D., Schuhbaeck K., Schloetcke K., Zingler C., Schuff-Werner P., Virchow JC., 2005. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, 26, 115-123.
  74. Sarchielli P., Greco L., Stipa A., Floridi A., Galla V., 2002. Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 132, 180-188.
  75. Tongiorgi E., Sartori A., Baj G., Bratina A., Di Cola F., Zorzon M., Pizzolato G., 2012. Altered serum content of brain-derived neurotrophic factor isoforms in multiple sclerosis *Journal of the Neurological Science*, 320, 161-165.
  76. Kobayashi NR., Fan DP., Giehl KM., Bedard AM., Wiegand SJ., Tetzlaff W., 1997. BDNF and NT-4/5 prevent atrophy of rat rubrospinal neurons after cervical axotomy, stimulate GAP-43 and Ta1-tubulin mRNA expression, and promote axonal regeneration. *Journal of the Neurological Science*, 17, 9583-9595.
  77. McTigue DM., Horner PJ., Stokes BT., Gage FH., 1998. Neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor induce oligodendrocyte proliferation and myelination of regenerating axons in the contused adult rat spinal cord. *The Journal of Neuroscience*, 18, 5354-5365.
  78. Siuciak JA., Lewis DR., Wiegand SJ., Lindsay RM., 1997. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacology*

- Biochemistry and Behavior, 56, 131-137.
79. Shirayama Y., Chen AC., Nakagawa S., Russell DS., Duman RS., 2002. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of Neuroscience*, 22, 3251-3261.
  80. Karege F., Bondolfi G., Gervasoni N., Schwald M., Aubry JM., Bertschy G., 2005. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological Psychiatry*, 57, 1068-1072.
  81. Makar TK., Trisler D., Sura KT., Sultana S., Patel N., Bever CT., 2008. Brain derived neurotrophic factor treatment reduces inflammation and apoptosis in experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of the Neurological Sciences*, 270, 70-76.
  82. Xia Y., Wang CZ., Liu J., Anastasio NC., Johnson KM., 2010. Brain-derived neurotrophic factor prevents phencyclidine-induced apoptosis in developing brain by parallel activation of both the ERK and PI-3K/Akt pathways. *Neuropharmacology*, 58, 330-336.
  83. Schäbitz WR., Sommer C., Zoder W., Kiessling M., Schwaninger M., Schwab S., 2000. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke*, 9, 2212-2217.
  84. Lynch G., Kramar EA., Rex CS., Jia Y., Chappas D., Gall CM., Simmons DA., 2007. Brain-derived neurotrophic factor restores synaptic plasticity in a knock-in mouse model of Huntington's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 27, 4424-4434.
  85. Mamounas LA., Blue ME., Siuciak JA., Altar CA., 1995. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *Journal of the Neurological Sciences*, 15, 7929-7939.
  86. Nagahara AH., Merrill DA., Coppola G., Tsukada S., Schroeder BE., Shaked GM., Wang L., Blesch A., Kim A., Conner JM., Rockenstein E., Chao MV., Koo EH., Geschwind D., Masliah E., Chiba AA., Tuszynski MH., 2009. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 3, 331-337.