Edusfarm 10 *(2018), 35-55*
ISSN: 1886-6271

Rebut: 17 de novembre de 2018
Acceptat: 3 de desembre de 2018

EL FACTOR NEUROTRÒFIC DERIVAT DEL CERVELL I EL SEU PAPER EN PATOLOGIES DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL

Escolà Rodríguez, Alba[1]
Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica
Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona
Av. Joan XIII, s/n, 08028 Barcelona

Abstract
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is the most studied and characterized neurotrophin in the central nervous system of mammals, due to its potential role in numerous pathologies and psychiatric disorders. It plays a significant role in the development and maintenance of normal brain function, as it promotes several brain functions such as growth, survival and neuronal differentiation, and is directly involved in synaptic plasticity and in cognitive function. This paper reviews the role of BDNF in the central nervous system and its implication in major depressive disorder (MDD), schizophrenia, and neurodegeneration. Finally, it evaluates the effects of antipsychotic and antidepressant treatments on BDNF levels and proposes this neurotrophin as a synaptic repair strategy in neurodegenerative diseases and also as a therapeutic target for the treatment of MDD and schizophrenia.

Keywords: BDNF, MDD, schizophrenia, neurodegeneration.

Resumen
El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es la neurotrofina más estudiada y caracterizada del sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, por su papel potencial en numerosas patologías y trastornos psiquiátricos. Desempeña un papel primordial en el desarrollo y el mantenimiento de la función normal del cerebro, ya que promueve múltiples funciones cerebrales, como el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación neuronal, y está directamente involucrado en la plasticidad sináptica y la regulación de la función cognitiva. El presente trabajo hace una revisión bibliográfica de la función del BDNF en el sistema nervioso central y de su implicación en el trastorno depresivo mayor (TDM), la esquizofrenia y la neurodegeneración. Finalmente, evalúa el aumento de los niveles de BDNF en respuesta a los tratamientos antipsicóticos y antidepresivos, proponiendo el BDNF como estrategia de reparación sináptica en las enfermedades neurodegenerativas y como objetivo terapéutico para el tratamiento del TDM y la esquizofrenia.

Palabras clave: BDNF, TDM, esquizofrenia, neurodegeneración.

Resum
El factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) és la neurotrofina més estudiada i caracteritzada del sistema nerviós central (SNC) dels mamífers, pel seu paper potencial en nombroses patologies i trastorns psiquiàtrics. Té un paper cabdal en el desenvolupament i el manteniment de la funció normal del cervell, ja que promou múltiples funcions cerebrals, com el creixement, la supervivència i la diferenciació neuronal, i està directament involucrat en la plasticitat sinàptica i la regulació de la funció cognitiva. El present treball fa una revisió bibliogràfica del paper del BDNF en el sistema nerviós central i de la seva implicació en el trastorn depressiu major (TDM), l'esquizofrènia i la neurodegeneració. Finalment, avalua l'augment dels nivells del BDNF en resposta als tractaments antipsicòtics i antidepressius, i proposa el BDNF com a estratègia de reparació sinàptica en les malalties neurodegeneratives i com a objectiu terapèutic per al tractament del TDM i l'esquizofrènia.

Paraules clau: BDNF, TDM, esquizofrènia, neurodegeneració.

[1] Graduada en Farmàcia (albaescolro@gmail.com).

©Universitat de Barcelona

1. Introducció

Les malalties neurodegeneratives i psiquiàtriques són una de les principals causes de discapacitat i mortalitat a escala mundial (Autry i Monteggia, 2012; Monteiro *et al.*, 2017). La seva prevalença està en continu augment i afecten milions de persones a tot el món (Lu *et al.*, 2013; Steel *et al.*, 2014)401 (2013. Per aquests motius, durant els últims anys hi ha hagut un avenç significatiu en la recerca neurocientífica (Lu *et al.*, 2013), on el factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) ha tingut un paper important.

El BDNF és la neurotrofina més estudiada del sistema nerviós central (SNC) dels mamífers (Ji *et al.*, 2010; Anastasia i Hempstead, 2014), per la seva implicació en nombroses patologies i trastorns mentals. És essencial en tots els períodes de la vida humana, ja que està involucrat en el creixement, la supervivència i la diferenciació de les neurones, funcions neurotròfiques regulades pel receptor TrkB (Autry i Monteggia, 2012; Bramham i Panja, 2014).

El BDNF va ser identificat inicialment pel seu paper en la proliferació neuronal i la neurogènesi i actualment se li atribueixen múltiples funcions cerebrals (Zheng *et al.*, 2012). És un mediador crític de la supervivència neuronal, el creixement axonal i la plasticitat sinàptica, tant en el desenvolupament del sistema nerviós com en l'edat adulta (Autry i Monteggia, 2012; Hori *et al.*, 2014), i té un paper fonamental en la regulació de la funció cognitiva i en els processos d'aprenentatge i memòria, per la qual cosa s'ha proposat com a estratègia terapèutica per a les malalties neurodegeneratives, especialment l'Alzheimer (Lu *et al.*, 2013).

Com totes les neurotrofines, se sintetitza inicialment com a proteïna precursora, proneurotrofina, i requereix un processament posterior. La proteïna madura i la proneurotrofina exerceixen funcions oposades en el SNC, que són mediades per diferents receptors (Bothwell, 2016; Keefe, Sheikh i Smith, 2017). La funció biològica del BDNF és mediada pel receptor TrkB, que activa diferents vies de transducció de la resposta: PI3K, MAPK i PLCγ (Ji *et al.*, 2010), implicades en la supervivència neuronal, la plasticitat sinàptica, el creixement i la diferenciació cel·lular (Autry i Monteggia, 2012).

El BDNF es troba àmpliament distribuït en el SNC i es detecta en el sèrum humà en quantitats significatives (Webster *et al.*, 2006; Castrén i Rantamäki, 2010). La distribució d'aquesta neurotrofina en el SNC varia durant les etapes de la vida humana (Webster *et al.*, 2006), i la seva expressió en el SNC i el sèrum es pot veure reduïda en determinades condicions patològiques, com ara els trastorns emocionals (depressió i ansietat), l'esquizofrènia i la neurodegeneració, entre d'altres (Angelucci, Brenè i Mathé, 2005; Castrén i Rantamäki, 2010; Autry i Monteggia, 2012). Per aquests motius, s'està estudiat com a objectiu terapèutic per al tractament d'aquests trastorns.

Actualment hi ha evidència clínica i preclínica de la participació d'aquest factor de creixement en nombroses patologies, com el trastorn depressiu major, el trastorn bipolar, els trastorns relacionats amb l'ansietat, l'esquizofrènia, la neurodegeneració, l'addicció, la malaltia de Huntington, la síndrome de Rett i alguns trastorns alimentaris com ara l'anorèxia i la bulímia nerviosa, entre d'altres (Autry i Monteggia, 2012; Simmons, 2017). No obstant això, aquest treball se centra en el paper del BDNF en el trastorn depressiu major, l'esquizofrènia i la neurodegeneració, i en els efectes dels tractaments antipsicòtics i antidepressius en els nivells del BDNF. Finalment, proposa el BDNF com a estratègia de reparació sinàptica en els malalties neurodegeneratives i com a nou objectiu terapèutic per al tractament del TDM i l'esquizofrènia.

©Universitat de Barcelona

1.1. Neurotrofines

Les neurotrofines són una família de proteïnes que tenen un paper cabdal en el desenvolupament primerenc del sistema nerviós i en el manteniment de la funció normal del cervell. Duen a terme múltiples funcions cerebrals, com ara la regulació del creixement axonal, la plasticitat sinàptica, la supervivència i la diferenciació neuronal i l'alliberament de neurotransmissors al sistema nerviós central (SNC) i al sistema nerviós perifèric (SNP) (Bothwell, 2016; Keefe, Sheikh i Smith, 2017).

La família de les neurotrofines està formada pel factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF), el factor de creixement nerviós (NGF), la neurotrofina-3 (NT-3) i la neurotrofina-4 (NT-4, també coneguda com a NT-4/5), i el BDNF és el distribuït més àmpliament en el SNC (Angelucci, Brenè i Mathé, 2005).

1.1.1. BDNF: similituds i diferències amb altres neurotrofines

Les neurotrofines se sintetitzen inicialment com a proteïnes precursores, proneurotrofines, i després s'escindeixen proteolíticament fins a alliberar el prodomini N-terminal, per una banda, i la neurotrofina madura, formada pel domini madur C-terminal, per l'altra. Aquest esdeveniment es pot donar tant a nivell intracel·lular, mediat per furines o proconvertases, com extracel·lular, a través de plasmina o metal·loproteïnases matricials (MMP) (Keefe, Sheikh i Smith, 2017). Per tant, els receptors poden estar exposats tant a proneurotrofines com a neurotrofines madures, que exerceixen papers oposats en el SNC (Bothwell, 2016; Simmons, 2017).

Poden actuar sobre els receptors tirosina-cinasa TrkA, TrkB i TrkC o sobre el receptor de neurotrofines p75, conegut com a p75NTR (figura 1). Tal com es mostra en la taula 1, el receptor p75NTR pot ser activat per les quatre neurotrofines madures i també per les proneurotrofines, si bé té una major afinitat per les proneurotrofines, mentre que els receptors Trk són selectius i únicament actius per les neurotrofines madures, de manera que s'uneixen selectivament a les diferents neurotrofines segons la seva afinitat (Bothwell, 2016; Keefe, Sheikh i Smith, 2017; Simmons, 2017).

Taula 1. Activació del receptor en funció del lligand.
(Text adaptat de Bothwell, 2016).

Receptor	Lligand
p75NTR	pro-BDNF, pro-NGF, pro-NT3, pro-NT4, BDNF, NGF, NT3, NT4
TrkA	NGF, NT3
TrkB	BDNF, NT4, NT3
TrkC	NT3

Les proneurotrofines (pro-BDNF, pro-NGF, pro-NT3 i pro-NT4) i les neurotrofines madures, en unir-se al receptor p75NTR, indueixen la mort cel·lular per apoptosi. En canvi, la unió de les neurotrofines madures al corresponent receptor TrK promou la supervivència neuronal, el creixement axonal i la plasticitat sinàptica (Bothwell, 2016; Keefe, Sheikh i Smith, 2017; Simmons, 2017).

©Universitat de Barcelona

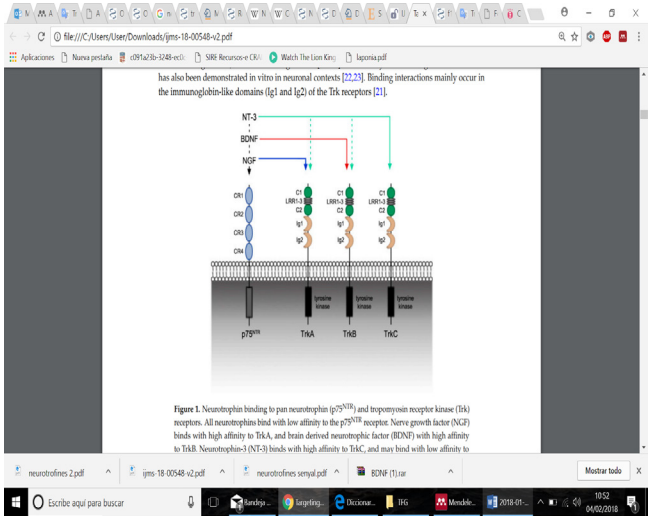

Figura 1. Unió de les neurotrofines al receptor segons la seva afinitat: totes les neurotrofines madures s'uneixen amb baixa afinitat a p75NTR, l'NGF s'uneix amb alta afinitat a TrkA, el BDNF s'uneix amb alta afinitat a TrkB, i l'NT-3 s'uneix amb alta afinitat a TrkC i amb baixa afinitat a TrkA i TrkB (Keefe, Sheikh i Smith, 2017).

1.1.2. Neurotrofines i trastorns psiquiàtrics

La síntesi alterada dels factors neurotròfics pot afectar la formació o el manteniment de les xarxes neuronals i pot afavorir el desenvolupament de trastorns psiquiàtrics. S'ha descrit que les alteracions en la plasticitat neuronal i la senyalització del BDNF estan implicades tant en l'etiologia de la depressió com en l'acció antidepressiva dels fàrmacs (Castrén i Rantamäki, 2010), i que els canvis en l'expressió de les neurotrofines s'associen a alteracions en la plasticitat i el desenvolupament neuronal presents en pacients esquizofrènics. Per tant, la regulació d'aquests factors pot ser clau en el tractament d'aquests trastorns (Angelucci, Brenè i Mathé, 2005; Monteiro *et al.*, 2017).

Una part de la fisiopatologia dels trastorns de l'estat d'ànim pot ser deguda a la formació de connexions neuronals anòmales durant els primers períodes de la vida. Altrament, l'estrès i els efectes adversos que es donen al llarg de la vida tenen un paper important en la plasticitat i la reorganització desfavorable d'aquestes xarxes (Angelucci, Brenè i Mathé, 2005; Castrén i Rantamäki, 2010; Monteiro *et al.*, 2017).

Els tractaments antipsicòtics i antidepressius regulen els nivells dels factors neurotròfics del cervell, on la neurotrofina més implicada és el BDNF (Angelucci, Brenè i Mathé, 2005). Aquests fàrmacs incrementen l'expressió de diverses molècules relacionades amb la plasticitat neuronal, particularment del BDNF, milloren la senyalització del BDNF i el seu receptor TrkB i promouen la plasticitat neuronal, la neurogènesi, la sinaptogènesi i la supervivència neuronal. A més dels tractaments farmacològics, també s'ha determinat que la teràpia electroconvulsiva (TEC), eficaç en l'esquizofrènia i la depressió resistent al tractament farmacològic, modifica l'expressió del BDNF (Castrén i Rantamäki, 2010; Monteiro *et al.*, 2017).

En última instància, l'activació de la plasticitat neuronal mediada pel BDNF a través dels fàrmacs antidepressius pot ser útil en el tractament d'altres condicions neurològi-

©Universitat de Barcelona

ques i neuropsiquiàtriques a més dels trastorns de l'estat d'ànim, que van des de l'ansietat i el trastorn obsessiu-compulsiu fins als trastorns d'alimentació i el dolor crònic (Castrén i Rantamäki, 2010; Monteiro *et al.*, 2017).

1.2. Distribució del BDNF en el SNC

La localització cel·lular del BDNF i el seu ARNm es restringeix a cèl·lules amb morfologia neuronal (Conner *et al.*, 1997). El BDNF s'expressa en les neurones i les cèl·lules glials, tant en la micròglia com en els astròcits, del cervell humà. En les neurones es localitza en el citoplasma dels cossos cel·lulars, les dendrites proximals, els axons i els terminals nerviosos, però el seu patró de marcatge varia en les diferents estructures cerebrals (Murer *et al.*, 1999).

L'ARNm del BDNF sembla estar àmpliament distribuït en el SNC, concretament en l'hipocamp i el neocòrtex, regions on hi ha poblacions de cèl·lules dependents de neurotrofines, com ara les neurones dopaminèrgiques del mesencèfal, les neurones colinèrgiques del prosencèfal basal i les neurones noradrenèrgiques del locus ceruli (Zhang *et al.*, 2007).

Un estudi immunohistoquímic sobre la distribució del BDNF en el cervell humà adult determina que el BDNF es distribueix per l'escorça cerebral, l'hipocamp, els ganglis basals, el tàlem i l'hipotàlem, el claustre, l'amígdala, el septe, el prosencèfal basal, el cerebel i el tronc encefàlic, de la manera (Murer *et al.*, 1999):

- Escorça cerebral: es troba preferentment distribuït en les capes piramidals III i V (externa i interna) i en les capes granulars II i IV (externa i interna). Sembla que és més abundant en les regions corticals de l'ínsula i l'escorça temporal que en l'escorça motora primària i sensorial.
- Hipocamp: es localitza en el citoplasma dels cossos neuronals de la capa de cèl·lules piramidals, en els camps CA1-CA4, i en la capa de cèl·lules granulars del gir dentat, on la densitat sembla major que en les cèl·lules de la capa piramidal. Es detecten tincions del neuròpil més intenses en els camps CA3 i CA4 de la capa piramidal i en la regió hiliar, i tincions moderades en la capa molecular interna de la circumvolució dentada.
- Ganglis basals: es detecta un nivell intermedi de tinció en el nucli caudat, el putamen i el nucli accumbens. També s'observen axons marcats amb varicositats tant en els dos estriosomes com en la matriu, principalment en els estriosomes.
- Tàlem: els nuclis talàmics medials presenten neurones immunoreactives al BDNF, mentre que els nuclis talàmics laterals no en presenten. Tanmateix, s'observen fibres tenyides en el tàlem paraventricular, el nucli medidorsal i el nucli pulvinar, i neurones immunoreactives en el cos geniculat medial i el nucli laterodorsal.
- Hipotàlem: es detecten molts grups de cèl·lules neuronals immunoreactives al BDNF, especialment en l'hipotàlem lateral i el nucli paraventricular, i amb menor densitat en l'hipotàlem ventromedial, dorsomedial i en la regió del túber.
- Claustre: és una de les estructures amb un marcatge més intens del BDNF al cervell, especialment la part ventral del claustre, que presenta una tinció més intensa que la part dorsal.
- Amígdala: tots els nuclis amigdaloides presenten neurones i fibres immunoreactives al BDNF. Tant el nucli lateral com el nucli central mostren una tinció intensa. En l'accessori basal i els nuclis basal i cortical amigdaloides la densitat del BDNF és menor.
- Septe: el marcatge es limita a les fibres que formen un plexe fortament tenyit.

©Universitat de Barcelona

- Prosencèfal basal: les neurones grans del nucli basal de Meynert i altres regions del prosencèfal basal no són immunoreactives. No obstant això, s'observen fibres varicoses fortament marcades en el neuròpil. A més, el neuròpil del nucli del llit de l'estria terminal presenta un marcatge intens.
- Cerebel: s'observa la tinció específica del BDNF en totes les capes del cerebel, especialment en el cos cel·lular de les cèl·lules de Purkinje i en les fibres de la capa molecular. Les cèl·lules granulars també presenten una lleu immunoreactivitat al BDNF.
- Tronc encefàlic: es detecta immunoreactivitat al BDNF en el nucli subtalàmic, les regions cel·lulars dopaminèrgiques del mesencèfal, la substància grisa central i la pars compacta de la substància negra. En la protuberància s'observa una tinció de fibres intensa en els nuclis pontins, així com en el tegment del pont, on també es detecten cèl·lules glials marcades.

1.2.1. Distribució del BDNF durant les etapes de la vida

La distribució del BDNF i els receptors TrkB en l'hipocamp i l'escorça temporal, regions amb major densitat del BDNF, varia durant les etapes de la vida humana.

En l'hipocamp, els nivells d'ARNm del BDNF no canvien significativament amb l'edat, la qual cosa podria indicar que el BDNF és necessari per al funcionament adequat de l'hipocamp en totes les etapes de la vida i en la plasticitat sinàptica, l'aprenentatge i la memòria. No obstant això, els nivells dels receptors TrkB i TrkB truncats (vegeu la secció 4.2.1) disminueixen al llarg de la vida, i aquest descens podria comprometre la funció de l'hipocamp i comportar una disminució de la funció cognitiva (Webster *et al.*, 2006).

En l'escorça temporal, la quantitat d'ARNm del BDNF i dels receptors TrkB és major en els nounats i decreix amb l'edat; concretament, en els nounats es detecta una major quantitat d'ARNm del BDNF en la capa III, i nivells més alts dels receptors TrkB en totes les capes, excepte en la I. Aquest increment suggereix que la senyalització de neurotrofines és important en el desenvolupament precoç de l'escorça temporal. Tanmateix, els nivells dels receptors TrkB truncats es mantenen constants durant tota la vida (Webster *et al.*, 2006).

A diferència de l'escorça temporal, en l'escorça frontal els nivells d'ARNm del BDNF i dels receptors TrkB s'incrementen en la joventut, moment en què es produeix la maduració estructural i funcional de l'escorça frontal. Per altra banda, en l'escorça visual primària s'observa un increment de l'ARNm del BDNF entre el naixement i l'obertura d'ulls (Webster *et al.*, 2006).

Finalment, els nivells d'expressió de l'ARNm del BDNF i dels receptors TrkB suggereixen que l'escorça temporal madura més tard que l'escorça visual primària, però abans que l'escorça frontal (Webster *et al.*, 2006).

2. Objectius

L'objectiu global de la realització d'aquest treball és fer una recerca bibliogràfica sobre el BDNF i el seu paper en les patologies del SNC. Els objectius més concrets es resumeixen en els punts següents:

- Descriure el paper de les neurotrofines en el SNC, així com les seves principals similituds i diferències.

©Universitat de Barcelona

- Conèixer les funcions del BDNF en el SNC i destacar la seva importància en determinades malalties.
- Establir la distribució d'aquesta neurotrofina en el SNC i identificar on es detecta.
- Buscar a quins receptors s'uneixen la proteïna madura i la proneurotrofina i quins mecanismes de transducció de la resposta presenten
- Determinar el paper que té el BDNF en el trastorn depressiu major, l'esquizofrènia i la neurodegeneració.
- Estudiar l'efecte de la teràpia antipsicòtica i antidepressiva en els nivells del BDNF.
- Analitzar la possibilitat d'utilització del BDNF com a molècula terapèutica en la neurodegeneració.
- Destacar l'impacte d'aquesta neurotrofina en les malalties neurodegeneratives.

3. Materials i mètodes

La metodologia emprada per a la realització d'aquest treball s'ha basat fonamentalment en la recerca bibliogràfica d'informació relacionada amb el paper del BDNF en el SNC i en tres patologies del sistema nerviós: la depressió, l'esquizofrènia i la neurodegeneració.

Per a aconseguir els objectius proposats s'ha realitzat una àmplia recerca bibliogràfica a través de fonts bibliogràfiques primàries i secundàries presents en la plataforma *PubMed*, que és una base de dades d'informació biomèdica produïda pel National Center for Biotechnology Information (NCBI). La major part dels seus continguts provenen de *Medline,* que és una base de dades biomèdica desenvolupada per la US National Library of Medicine (NLM).

En primer lloc es va efectuar una cerca general a les bases de dades *PubMed* i *PubMed Central* (PMC) per a conèixer els aspectes més basics del factor neurotròfic derivat del cervell, posant les paraules clau: *bdnf AND others neurotrophins*, *bdnf AND neuropsychiatric disorders*, *bdnf transduction* o *bdnf gene function*. Un cop coneguts els aspectes més generals del BDNF i escollides les malalties en què se centraria el treball, es va concretar la cerca amb paraules clau més específiques, com ara: *bdnf AND trkB signaling*, *bdnf AND depression*, *bdnf AND antidepressant drug action*, *bdnf AND schizophrenia* o *bdnf AND neurodegeneration.*

Per a entendre el polimorfisme BDNF Val66Met i altres aspectes genètics del BDNF es va fer servir la base de dades *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) sobre malalties hereditàries i alteracions genètiques, que es troba a la pàgina de la NCBI.

També es va utilitzar el metacercador Google Scholar (Google Acadèmic) per a cercar informació sobre la distribució del BDNF i per a acabar de confeccionar la memòria del treball.

Finalment, es va completar la cerca bibliogràfica a través de *PubMed* amb paraules clau més concretes sobre farmacologia, com alguns noms de fàrmacs. Per tant, *PubMed* és la base de dades més utilitzada per a la cerca d'informació i l'elaboració d'aquest treball.

Les dates de cerca exactes van del 1997 al 2018, però la major part de les fonts bibliogràfiques utilitzades per a l'elaboració d'aquest treball s'han publicat en els darrers vuit anys.

©Universitat de Barcelona

4. Resultats i discussió

4.1. Processament de la pro-proteïna i activació del BDNF

El BDNF se sintetitza en el cos cel·lular de les neurones i les cèl·lules glials i es transporta als terminals nerviosos, on és alliberat (Björkholm i Monteggia, 2016). Inicialment, se sintetitza al reticle endoplasmàtic com a proteïna precursora, anomenada pre-pro-BDNF, que s'escindeix a pro-BDNF —la forma precursora de la neurotrofina—, que està format per un domini madur C-terminal i un prodomini N-terminal. Aquest és transportat a l'aparell de Golgi, on és empaquetat en vesícules de nucli dens i és conduït a través de vies secretores reguladores o constitutives (Anastasia i Hempstead, 2014; Cattaneo *et al.*, 2016).

Dins de la vesícula, el pro-BDNF pot ser escindit proteolíticament per endoproteases com la furina o mitjançant proconvertases, cosa que permetrà l'alliberament del prodomini N-terminal i del BDNF madur (mBDNF). Alternativament, pot ser segregat de la neurona com a pro-BDNF i pot escindir a nivell extracel·lular gràcies a altres factors com la plasmina i les metal·loproteïnases matricials (MMP, com la MMP3, MMP7 i la MMP9). Per tant, la neurona pot segregar pro-BDNF, mBDNF i el prodomini aïllat (Anastasia i Hempstead, 2014; Cattaneo *et al.*, 2016).

La proporció de pro-BDNF i mBDNF pot variar durant la vida postnatal i en els períodes de desenvolupament. En les etapes neonatals i en els adolescents les dues molècules són detectables, mentre que en l'edat adulta predomina el mBDNF. Així doncs, en el període perinatal és quan hi ha un major predomini del pro-BDNF (Cattaneo *et al.*, 2016).

4.2. Receptors del BDNF

Les isoformes del BDNF s'uneixen a diversos receptors i fan funcions cel·lulars diferents. El mBDNF activa els receptors tirosina-cinasa pre o postsinàptics TrkB (també coneguts com a NTRK2) i promou la diferenciació, la supervivència neuronal i la plasticitat sinàptica. En canvi, el seu precursor, el pro-BDNF, s'uneix als receptors de neurotrofines p75NTR i indueix depressió a llarg termini, apoptosi i retracció del con de creixement (Anastasia i Hempstead, 2014; Cattaneo *et al.*, 2016). Per tant, els efectes del pro-BDNF mediats pel receptor p75NTR són contraris als induïts pel mBDNF via receptors TrkB.

4.2.1. Receptors TrkB

Són receptors selectius, d'alta afinitat, que s'expressen en el SNC i el SNP, on es localitzen en regions pre i postsinàptiques (Autry i Monteggia, 2012). També es detecten en altres teixits, com el múscul esquelètic, els ronyons, el pàncrees, els corpuscles de Meissner i àmpliament en el cervell fetal (Gupta *et al.*, 2013).

Presenten tres isoformes: TrkB FL (de longitud completa), TrkB T1 i TrkB T-shc (en humans o T2 en rata) (Gupta *et al.*, 2013; Otani, Okada i Yamawaki, 2017). Totes posseeixen el mateix domini extracel·lular, però diferent domini intracel·lular. TrkB T1 i TrkB T-shc s'anomenen receptors TrkB truncats perquè no tenen domini tirosina-cinasa intracel·lular i no poden provocar una senyalització intracel·lular ràpida (Gupta *et al.*, 2013).

©Universitat de Barcelona

Edusfarm 10 *(2018), 35-55*
ISSN: 1886-6271

4.2.1.1. Mecanismes de transducció de la resposta

La unió BDNF-TrkB causa la dimerització del receptor i l'autofosforilació dels residus de tirosina, cosa que dona lloc a l'activació de cascades de senyalització intracel·lular i a un augment del corrent iònic mediat pel receptor NMDA (Autry i Monteggia, 2012; Bothwell, 2016). Hi ha almenys tres vies de transducció de la senyalització regulades per l'activació BDNF-TrkB (figura 2) (Autry i Monteggia, 2012):

- Via del fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K): activa la proteïna-cinasa B (AKT) i fomenta la supervivència neuronal.
- Via de la proteïna-cinasa activada per mitogen (MAPK) / cinasa regulada per senyals extracel·lulars (ERK): indueix el creixement i la diferenciació cel·lular.
- Via de la fosfolipasa Cγ (PLCγ): activa el receptor de l'inositoltrifosfat (IP3) que permet l'alliberament de calci intracel·lular i condueix a un increment de l'activitat de la calmodulina-cinasa (CamK). A més, indueix l'activació de la proteïna-cinasa C, i tots aquests fets promouen la plasticitat sinàptica.

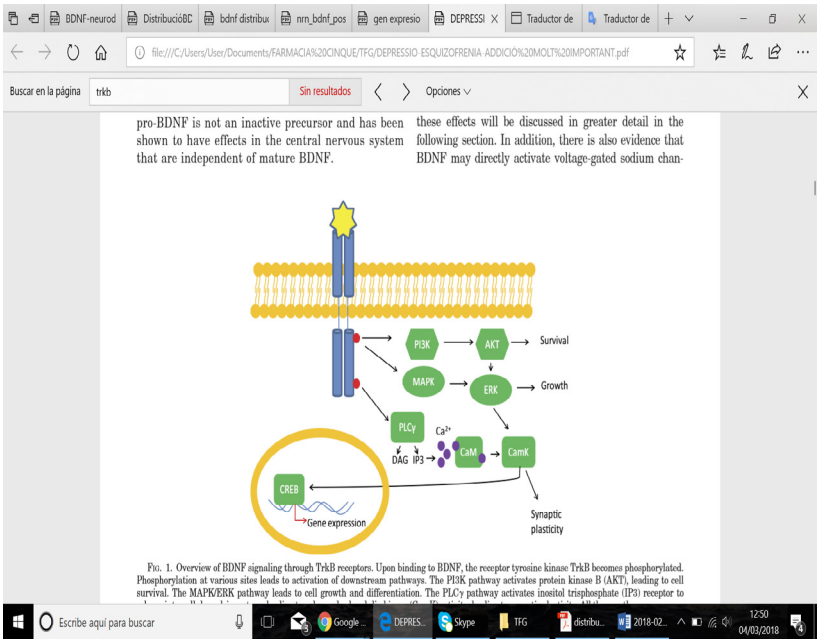

Figura 2. Vies de transducció de la senyalització regulades per l'activació BDNF-TrkB (Autry i Monteggia, 2012).

Totes aquestes rutes convergeixen en el factor de transcripció CREB, que regula l'expressió gènica.

Les isoformes del receptor TrkB regulen de manera diferent la transducció del senyal intracel·lular, tal com es mostra en la taula següent (taula 2):

©Universitat de Barcelona

Taula 2. Transducció del senyal intracel·lular en les isoformes del receptor TrkB. (Adaptada d'Otani, Okada i Yamawaki, 2017)

Receptors	Transducció del senyal
TrkB FL	Activa la via de senyalització AKT i ERK de manera depenent del lligand: promou el desenvolupament, la diferenciació, el creixement i la supervivència neuronal.
TrkB T1	Participa en **la mobilització intracel·lular de calci, la supressió de l'activitat** inhibitòria Rho-GTPasa i l'activació de la fosfolipasa C a les cèl·lules glials. Presenta un efecte negatiu dominant per TrkB FL.
TrkB T-shc	Modifica la senyalització intracel·lular activada a través de l'estimulació del BDNF.

4.2.2. Receptors de neurotrofines p75

Les neurotrofines p75 són receptors multifuncionals implicats en nombrosos processos del sistema nerviós. Poden ser activats pel pro-BDNF i el mBDNF, i tenen una major afinitat per la proneurotrofina (Anastasia *et al.*, 2015; Bothwell, 2016; Keefe, Sheikh i Smith, 2017).

La unió del pro-BDNF o del BDNF al receptor desencadena la cascada de senyalització intracel·lular que fomenta la depressió neuronal i l'apoptosi. No obstant això, s'ha descrit que pot promoure la unió de les neurotrofines als receptors TrK, com ara del NGF al receptor TrkA. A més, el receptor p75NTR afavoreix l'endocitosi i el transport retrògrad de les neurotrofines cap als compartiments de membrana, on poden interaccionar amb els Trk, cosa que reduirà la seva ubiquitinització i allargarà, així, la seva funció senyalitzadora. També s'ha observat que pot activar vies de supervivència, com la via AKT, per a actuar de manera sinèrgica amb els efectes mediats per TrK (Keefe, Sheikh i Smith, 2017). Totes aquests accions estan implicades en la remodelació dels processos neuronals i la plasticitat sinàptica, efectes de les neurotrofines mediades per TrK (Anastasia *et al.*, 2015).

En definitiva, els receptors p75NTR semblen estar vinculats als receptors TrK, col·laborant en la supervivència i la plasticitat sinàptica induïda per les neurotrofines, o vinculats als receptors de sortilina o SORCS2 per a provocar la mort cel·lular mediada per les proneurotrofines. Així doncs, poden causar accions molt diverses en el sistema nerviós (Anastasia *et al.*, 2015).

4.3. Funcions del BDNF en el SNC

Al llarg del desenvolupament del circuit neuronal, el BDNF actua com a senyal implicat en el creixement axonal i és necessari en la supervivència de les cèl·lules mare i dels progenitors i en la formació i maduració d'espines i sinapsis. També té un paper fonamental en la neurogènesi i la diferenciació neuronal, en la polarització neuronal i en el desenvolupament adequat de les neurones dopaminèrgiques, colinèrgiques, serotoninèrgiques i gabaèrgiques (Angelucci, Brenè i Mathé, 2005; Autry i Monteggia, 2012; Bramham i Panja, 2014).

En el sistema nerviós madur modula la diferenciació neuronal, la plasticitat sinàptica i l'activitat neuronal estimulada i espontània. Actua en les sinapsis excitatòries i inhi-

©Universitat de Barcelona

bitòries i promou la supervivència neuronal i el manteniment de les neurones en el SNC. És fonamental en la regulació de la funció cognitiva i en els processos d'aprenentatge i memòria (Autry i Monteggia, 2012; Monteiro *et al.*, 2017).

Participa en la modulació dels neurotransmissors i en els processos de potenciació a llarg termini (LTP) (Lu, Christian i Lu, 2008), on facilita la conversió de LTP primerenca (E-LTP) a LTP tardana (L-LTP), i té nombrosos rols en la modulació del comportament i de l'estat d'ànim, motiu pel qual està àmpliament estudiat en nombroses malalties neuropsiquiàtriques, com la depressió, el trastorn d'ansietat, l'esquizofrènia, l'addicció, el trastorn bipolar, els trastorns d'alimentació i la síndrome de Rett, entre d'altres (Nagappan i Lu, 2005; Autry i Monteggia, 2012).

A més, és l'única molècula associada amb la regulació sinàptica en humans, on promou la transmissió sinàptica i la sinaptogènesi, per la qual cosa s'ha proposat com a estratègia de reparació sinàptica en les malalties neurodegeneratives (Lu *et al.*, 2013).

4.3.1. Efectes en el creixement sinàptic

El BDNF regula el creixement dendrític, la ramificació axonal i el refinament de sinapsis dependent d'activitat, amb la qual cosa promou la seva formació. S'ha descrit que l'exposició crònica al BDNF incrementa la motilitat espinal, cosa que fa que augmenti la formació de noves sinapsis (Lu *et al.*, 2013).

En darrer terme, s'ha determinat que els agents promotors de la sinaptogènesi, com ara BDNF, poden provocar efectes de llarga durada fins i tot després de la seva retirada (Lu *et al.*, 2013).

4.3.2. Efectes sobre la plasticitat i la transmissió sinàptica

El BDNF està directament involucrat en el control de la transmissió i la plasticitat sinàptica dependent d'activitat, tant en mecanismes presinàptics com en mecanismes postsinàptics. Un estudi sobre els increments aguts i graduals de la concentració del BDNF (Ji *et al.*, 2010) ha conclòs que la perfusió lenta d'aquesta molècula causa un augment gradual dels nivells del BDNF i una activació sostinguda del receptor TrkB, cosa que dona lloc a un increment de la LTP. En canvi, l'administració aguda del BDNF provoca un increment agut dels seus nivells i una activació transitòria del receptor TrkB i les seves vies de senyalització, cosa que causa un augment en la transmissió sinàptica (Lu *et al.*, 2013).

La LTP és la forma més estudiada de plasticitat sinàptica. L'evidència recent estableix que cal el BDNF per a induir i mantenir la L-LTP i per a facilitar el pas de E-LTP a L-LTP. A més, la L-LTP participa en la conversió extracel·lular de pro-BDNF a mBDNF a través d'un mecanisme dependent de l'activador tissular del plasminogen (tPA), de manera que la insuficiència de L-LTP deguda a la falta de tPA pot ser corregida mitjançant la perfusió de mBDNF (Pang *et al.*, 2004; Lu *et al.*, 2013).

En models animals, el BDNF pot protegir les sinapsis de diversos agents tòxics que estan presents en diverses malalties neurodegeneratives, com l'Alzheimer, el Parkinson, la malaltia de Huntington i l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) (Lu *et al.*, 2013).

4.3.3. Efectes en l'aprenentatge i la memòria

S'ha establert que la reducció dels nivells de BDNF hipocampals comporta un deteriorament de la LTP i una disminució del nombre de sinapsis, a més de causar dèficits en la

©Universitat de Barcelona

formació i consolidació de la memòria dependent de l'hipocamp. Aquests fets demostren que el BDNF té un paper fonamental en la regulació de la funció cognitiva (Lu *et al.*, 2013).

Experiments conductuals han descrit que el BDNF està implicat en l'aprenentatge motor, la memòria episòdica i el control de l'estat d'ànim (Nagahara i Tuszynski, 2011; Lu *et al.*, 2013).

4.4. Implicació del BDNF en patologies del SNC

4.4.1. Trastorn depressiu major

El trastorn depressiu major (TDM) es troba actualment entre les quatre principals malalties que afecten la població mundial i està relacionat amb alts índexs de deficiència i mortalitat (Monteiro *et al.*, 2017). La clínica d'aquesta malaltia consisteix en símptomes neuropsiquiàtrics com l'ansietat, els trastorns del son, la sensació de privacitat, la pèrdua de plaer, alteracions de la gana i malestar general. La seva incidència és major en dones que en homes i és degut tant a factors genètics com ambientals, entre els quals destaca l'estrès, que n'és un factor de risc important (Autry i Monteggia, 2012).

Els baixos nivells del BDNF estan directament relacionats amb el TDM (Monteiro *et al.*, 2017). Les teràpies farmacològiques per al tractament d'aquest trastorn comprenen els antidepressius tricíclics (ATC), els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), els inhibidors de la recaptació de norepinefrina i els inhibidors de la monoamina-oxidasa (IMAO), fàrmacs que actuen en el sistema de neurotransmissors monoamina, on modulen els nivells extracel·lulars de monoamines i incrementen la quantitat d'aquests neurotransmissors (Autry i Monteggia, 2012; Björkholm i Monteggia, 2016). A més, aquests fàrmacs també indueixen un increment de l'expressió del BDNF i de la plasticitat neuronal, la neurogènesi i la sinaptogènesi després d'un tractament de llarga durada (Castrén, Võikar i Rantamäki, 2007; Castrén i Rantamäki, 2010).

El paper del BDNF en els símptomes del TDM és complex, però l'evidència suggereix que és essencial per a l'eficàcia antidepressiva (Autry i Monteggia, 2012).

4.4.1.1. Expressió del BDNF en pacients amb TDM

L'expressió del BDNF es pot veure alterada en la depressió i altres trastorns afectius relacionats amb l'estrès (Angelucci, Brenè i Mathé, 2005). El BDNF sembla que és un substrat molecular de l'estrès, perquè la seva expressió es veu reduïda amb aquest i la seva sobreexpressió en l'hipocamp pot provocar resistència a l'estrès crònic (Duman i Monteggia, 2006; Autry i Monteggia, 2012; Zanos i Gould, 2018).

S'ha descrit que els pacients amb TDM presenten una reducció del volum de l'hipocamp i l'escorça prefrontal, canvis anatòmics que es poden atribuir, en part, a la reducció del BDNF i del TrkB en aquestes àrees. Per tant, tant l'estrès com el TDM alteren l'expressió del BDNF en les regions límbiques. No obstant això, altres regions cerebrals, com el nucli accumbens i l'amígdala, presenten un augment de l'expressió del BDNF en aquests pacients (Autry i Monteggia, 2012).

Per altra banda, s'ha demostrat que els nivells sèrics del BDNF disminueixen en els pacients deprimits i que aquests nivells es poden normalitzar mitjançant un tractament antidepressiu adequat (Castrén i Rantamäki, 2010; Autry i Monteggia, 2012).

©Universitat de Barcelona

En resum, l'expressió del BDNF i el TrkB en pacients amb TDM disminueix en l'hipocamp i l'escorça, mentre que l'expressió del BDNF s'incrementa en el nucli accumbens, l'amígdala i l'àrea tegmental ventral (ATV), tal com es mostra en la figura 3 (Autry i Monteggia, 2012).

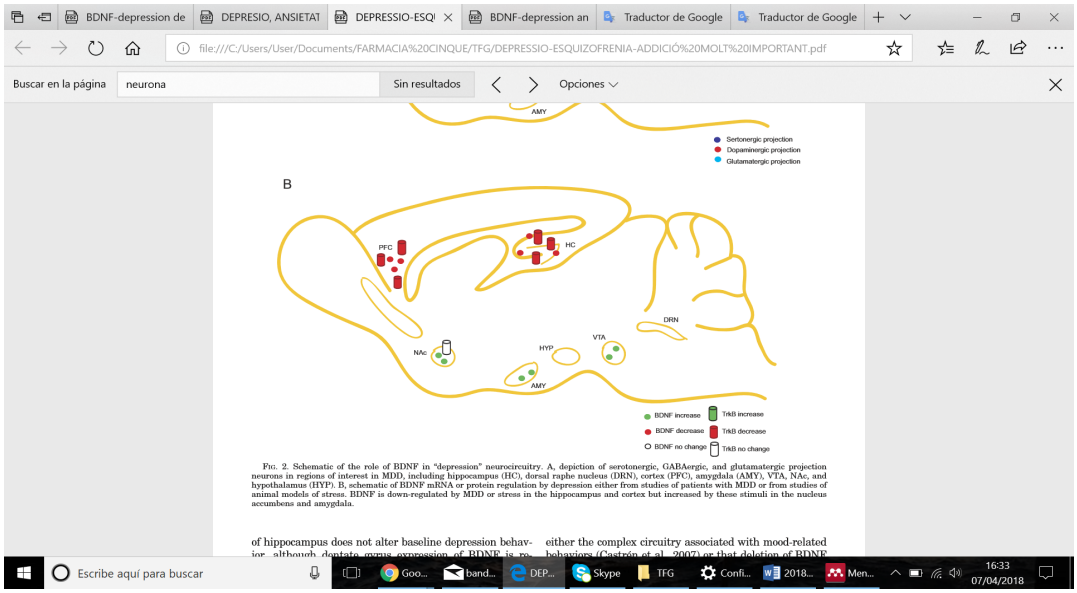

Figura 3. Expressió del BDNF i el TrkB en pacients amb TDM. Regions cerebrals implicades: escorça (PFC), hipocamp (HC), nucli accumbens (NAc), amígdala (AMY), hipotàlem (HYP), àrea tegmental ventral (VTA) i nucli de la rafe dorsal (DRN) (Autry i Monteggia, 2012).

4.4.1.2. Expressió del BDNF en pacients tractats amb antidepressius

Estudis en teixits *post mortem* de pacients tractats amb antidepressius demostren que els nivells del BDNF augmenten en l'hipocamp i l'escorça cerebral després del tractament antidepressiu de llarga durada i també després de la teràpia electroconvulsiva (Autry i Monteggia, 2012; Björkholm i Monteggia, 2016). A més, estudis en pacients vius indiquen que els nivells sèrics del BDNF es normalitzen en els pacients amb TDM després del tractament (Autry i Monteggia, 2012). Podríem dir, doncs, que la teràpia antidepressiva normalitza el dèficit del BDNF en l'hipocamp i l'escorça, característic d'aquests malalts.

4.4.1.3. BDNF i fàrmacs antidepressius

Els fàrmacs antidepressius incrementen els nivells del BDNF en l'hipocamp, l'escorça i el sèrum, i també augmenten la fosforilació del receptor TrkB en l'hipocamp i l'escorça (Autry i Monteggia, 2012). Això suggereix que la senyalització BDNF-TrkB pot ser crítica per la mediació dels efectes antidepressius en aquestes regions cerebrals (Björkholm i Monteggia, 2016). De fet, diversos estudis plantegen la necessitat d'una senyalització del BDNF normal per a aconseguir la resposta antidepressiva dels fàrmacs a través del BDNF (Castrén, Võikar i Rantamäki, 2007).

En estudis preclínics s'ha determinat que la infusió del BDNF en l'hipocamp de rosegadors, especialment en les subregions DG o CA3, indueix un efecte antidepressiu,

©Universitat de Barcelona

mentre que la infusió del BDNF en l'àrea tegmental ventral produeix un efecte oposat i indueix un comportament similar a la depressió. Tanmateix, l'eliminació específica del BDNF en les neurones dopaminèrgiques mesolímbiques de l'ATV causa un efecte antidepressiu (Castrén, Võikar i Rantamäki, 2007; Autry i Monteggia, 2012; Björkholm i Monteggia, 2016). En conclusió, tant la infusió del BDNF en l'hipocamp com el bloqueig del BDNF en l'ATV presenten efectes antidepressius, fet que suggereix que aquestes regions són clau per la resposta antidepressiva mediada pel BDNF i que la presència del BDNF en l'hipocamp, especialment en la subregió DG, pot ser crítica per la resposta antidepressiva, ja que la pèrdua selectiva del BDNF en aquesta subregió atenua l'acció antidepressiva de diferents fàrmacs (Adachi *et al.*, 2008).

Per tant, tots els fàrmacs antidepressius, independentment del seu mecanisme d'acció principal, tenen la capacitat d'activar la senyalització TrkB i induir un augment de la producció del BDNF de llarga duració, però aquests efectes antidepressius apareixen després de diverses setmanes de tractament (Castrén, Võikar i Rantamäki, 2007).

4.4.1.4. Efectes de la ketamina en la resposta antidepressiva

Estudis clínics han demostrat que la ketamina pot produir efectes antidepressius en cosa d'hores o de dies gràcies al paper del BDNF (Berman *et al.*, 2000; Björkholm i Monteggia, 2016).

Una dosi baixa i aguda de ketamina, antagonista no competitiu del receptor NMDA, pot causar efectes antidepressius ràpids en pacients amb TDM, incloent-hi pacients resistents al tractament. La ketamina augmenta ràpidament la fosforilació dels receptors TrkB en l'hipocamp i indueix un augment ràpid dels nivells del BDNF. No obstant això, els nivells de proteïna no es mantenen després de 24 hores de l'administració, la qual cosa suggereix que a través del receptor TrkB es produeix senyalització intracel·lular i els efectes de plasticitat sinàptica requerits en la resposta antidepressiva. L'efecte antidepressiu apareix unes hores després de l'administració i pot persistir durant més de dues setmanes (Björkholm i Monteggia, 2016; Zanos i Gould, 2018).

Finalment, s'ha determinat que la senyalització del BDNF i l'increment de la seva síntesi són necessàries i essencials per a l'acció antidepressiva de la ketamina, i que aquest efecte antidepressiu ràpid també es pot produir amb altres antagonistes dels receptors NMDA (Björkholm i Monteggia, 2016; Zanos i Gould, 2018).

4.4.2. Esquizofrènia

L'esquizofrènia és un trastorn mental crònic, complex i heterogeni que afecta aproximadament l'1% de la població (Favalli *et al.*, 2012; Javitt i Sweet, 2015). És una psicosi caracteritzada per la distorsió del pensament, les percepcions, les emocions, el llenguatge, la consciència i la conducta, i es manifesta amb símptomes positius i símptomes negatius. Els símptomes negatius inclouen dèficit cognitiu, pèrdua de motivació, manca de contacte social, falta de resposta emocional, apatia i anhedonia. En canvi, els símptomes positius comprenen al·lucinacions, alteracions de la percepció, pensaments desorganitzats, deliris, agitació, paranoia, hiperactivitat i psicosi (Picchioni i Murray, 2007; Autry i Monteggia, 2012; Javitt i Sweet, 2015). Pot ser deguda tant a factors genètics com a factors ambientals i generalment en els homes sol aparèixer en edats més primerenques que en les dones (Javitt i Sweet, 2015). S'associa a la discapacitat psicosocial,

©Universitat de Barcelona

pot afectar l'entorn educatiu i laboral, i és una causa d'estigmatització i discriminació social.

Els pacients que tenen esquizofrènia presenten dèficits cognitius, alteracions en la morfologia cerebral, alteracions en la neurotransmissió colinèrgica i serotoninèrgica, deficiències en la neurotransmissió gabaèrgica i glutamatèrgica i un excés de neurotransmissió dopaminèrgica, que és l'objectiu del tractament farmacològic (Autry i Monteggia, 2012; Favalli *et al.*, 2012; Javitt i Sweet, 2015).

Les investigacions han evidenciat la contribució del BDNF en la fisiopatologia d'aquesta malaltia. Els nivells del BDNF estan significativament disminuïts en pacients amb esquizofrènia i es correlacionen amb els dèficits cognitius (Hori *et al.*, 2014). Les teràpies farmacològiques per al tractament d'aquest trastorn es basen en els fàrmacs antipsicòtics, que actuen inhibint el sistema dopaminèrgic. Aquests fàrmacs es classifiquen en dos grups: els antipsicòtics típics, de primera generació, i els antipsicòtics atípics, de segona generació (Autry i Monteggia, 2012; Javitt i Sweet, 2015). Els primers, com l'haloperidol, actuen bloquejant els receptors de dopamina, s'uneixen amb alta afinitat a aquests receptors i això fa que presentin més efectes secundaris extrapiramidals. En canvi, els antipsicòtics atípics, com l'olanzapina, són antagonistes no sols dels receptors de dopamina, sinó també dels de serotonina, es dissocien més ràpidament d'aquests receptors, i tot això fa que presentin menys efectes secundaris derivats del bloqueig dopaminèrgic (Autry i Monteggia, 2012).

4.4.2.1. Expressió del BDNF en pacients amb esquizofrènia

Els estudis sobre l'expressió del BDNF en els teixits cerebrals *post mortem* de pacients esquizofrènics proporcionen resultats contradictoris. Tal com es mostra en la figura 4, alguns estudis mostren una disminució significativa dels nivells del BDNF en les àrees corticals i l'hipocamp, mentre que altres autors conclouen un increment d'aquesta neurotrofina en aquestes regions (Angelucci, Brenè i Mathé, 2005; Autry i Monteggia, 2012). No obstant això, diversos estudis assenyalen una disminució de l'expressió del receptor TrkB en l'escorça i l'hipocamp (Autry i Monteggia, 2012; Favalli *et al.*, 2012). És possible que aquests resultats contradictoris siguin deguts a la teràpia antipsicòtica, ja que la majoria dels pacients inclosos en aquests estudis han rebut tractament antipsicòtic durant períodes llargs (Autry i Monteggia, 2012). En tot cas, l'evidència suggereix que els nivells del BDNF estan alterats en aquests pacients, per la qual cosa també es descriu una disminució dels seus nivells plasmàtics (Angelucci, Brenè i Mathé, 2005; Favalli *et al.*, 2012).

Per altra banda, estudis de ressonància magnètica en pacients esquizofrènics vius han demostrat anormalitats anatòmiques cerebrals, com l'augment del volum dels ventricles, la reducció de la substància grisa (Autry i Monteggia, 2012) i la disminució del volum de l'hipocamp (Favalli *et al.*, 2012). Aquests troballes suggereixen una desregulació del BDNF en aquests pacients (Autry i Monteggia, 2012).

Per tal de definir millor el paper del BDNF en l'esquizofrènia sense que interfereixi l'efecte dels fàrmacs antipsicòtics, cal fer més estudis amb pacients que no hagin rebut tractament (Favalli *et al.*, 2012).

©Universitat de Barcelona

Figura 4. Expressió del BDNF i el TrkB en pacients esquizofrènics. Regions cerebrals implicades: escorça (PFC), hipocamp (HC), nucli accumbens (NAc), amígdala (AMY), hipotàlem (HYP), àrea tegmental ventral (VTA) i nucli de la rafe dorsal (DRN) (Autry i Monteggia, 2012).

4.4.2.2. BDNF i fàrmacs antipsicòtics

Tant els estudis amb animals com els estudis clínics suggereixen que els antipsicòtics típics i la risperidona disminueixen els nivells sèrics del BDNF, mentre que els antipsicòtics atípics restauren i augmenten els nivells d'aquesta neurotrofina en el sèrum (Favalli *et al.*, 2012). Podríem dir, doncs, que els nivells sèrics del BDNF varien en funció del tipus de fàrmac antipsicòtic utilitzat.

Es creu que aquestes diferències són degudes als diferents efectes neuroprotectors que presenten els fàrmacs antipsicòtics, ja que els antipsicòtics atípics s'han associat a una major activitat promotora del gen *BDNF* i, en efecte, a un increment dels nivells del BDNF (Park *et al.*, 2009).

4.4.2.3. Implicacions del BDNF en l'esquizofrènia

Diferents àrees d'investigació proposen les alteracions en la transmissió sinàptica i la connectivitat neuronal com una de les característiques principals de l'esquizofrènia. Tenint en compte les funcions anteriorment descrites del BDNF en la supervivència neuronal i en la plasticitat de les neurones dopaminèrgiques, colinèrgiques i serotoninèrgiques, es pot pensar que la senyalització anormal d'aquesta neurotrofina pot contribuir a aquestes alteracions implicades en la patogènia de l'esquizofrènia (Nieto, Kukuljan i Silva, 2013).

Concretament, la via dopaminèrgica està fortament relacionada amb el BDNF, ja que aquesta neurotrofina controla l'expressió normal del receptor de dopamina D3 en el nucli accumbens tant durant el desenvolupament com en l'edat adulta. És per aquest motiu que es planteja que el BDNF és un determinant important de l'esquizofrènia i altres malalties en les quals intervé la via dopaminèrgica (Guillin *et al.*, 2001; Nieto, Kukuljan i Silva, 2013).

Per altra banda, el dèficit cognitiu associat a aquesta patologia es pot relacionar amb els mecanismes moleculars i cel·lulars de l'aprenentatge i la memòria, on el BDNF té

©Universitat de Barcelona

un paper fonamental a través de la regulació de la plasticitat sinàptica (Nieto, Kukuljan i Silva, 2013).

4.4.3. Neurodegeneració

L'evidència suggereix que la progressió dels trastorns neurodegeneratius està més estretament lligada amb la degeneració de les sinapsis que amb l'acumulació de toxines; per tant, la pèrdua sinàptica és una de les principals característiques fisiopatològiques de totes les malalties neurodegeneratives. Per aquest motiu, els nous tractaments que s'estan investigant tenen com a objectiu la reparació neuronal, especialment la reparació i la regeneració de les sinapsis (Lu *et al.*, 2013).

Les sinapsis són altament dinàmiques i plàstiques, de manera que es poden reparar i formar de nou; això permet que la disfunció i la pèrdua sinàptica siguin reversibles. Es regulen en la transmissió sinàptica, la plasticitat sinàptica i el creixement sinàptic. La intervenció terapèutica en aquests nivells pot ser beneficiosa per a múltiples malalties neurodegeneratives, independentment de l'origen o del tipus de causa desencadenant, i es pot aplicar tant en els estadis inicials de la malaltia com en els estadis posteriors, per a frenar o aturar la seva progressió (Lu *et al.*, 2013).

Un agent modificador de la malaltia ha d'induir canvis estructurals en les sinapsis i canvis funcionals duradors, que han de persistir fins i tot després de la seva retirada, per tal d'aturar la progressió de la malaltia. A més, ha d'actuar sobre processos de llarg termini, com la plasticitat sinàptica a llarg termini i la sinaptogènesi (Lu *et al.*, 2013).

En aquests trastorns neurodegeneratius, l'expressió del BDNF es veu reduïda (Nagahara i Tuszynski, 2011; Lu *et al.*, 2013). Aquesta és una potent molècula de reparació sinàptica i és fonamental en la regulació de la funció cognitiva, l'aprenentatge i la memòria. En el cervell adult, les seves funcions principals són millorar la neurotransmissió, facilitar la neuroplasticitat i promoure el creixement sinàptic, processos que poden ser objecte del tractament reparador. Per aquests motius, el BDNF podria ser un bon agent modificador de les malalties neurodegeneratives (Lu *et al.*, 2013).

4.4.3.1. El BDNF com a molècula terapèutica en la neurodegeneració

Els resultats dels estudis preclínics assenyalen el BDNF com una molècula de pro-supervivència i de reparació sinàptica, capaç de reparar i regenerar els dèficits sinàptics, tot i l'acumulació de proteïnes tòxiques. No obstant això, els estudis clínics no mostren els mateixos resultats (Lu *et al.*, 2013). Una possible explicació podria ser la dificultat del BDNF per a arribar al sistema nerviós, concretament als llocs de degeneració sinàptica (Nagahara i Tuszynski, 2011; Lu *et al.*, 2013).

El BDNF és una proteïna de volum i càrrega moderades, amb escassa biodisponibilitat i estabilitat. Això fa que presenti dificultats per a travessar la barrera hematoencefàlica després de la seva administració perifèrica. Per aquests motius, s'estan cercant nous mètodes d'administració per a aconseguir concentracions efectives d'aquesta neurotrofina en el SNC, especialment als llocs d'acció requerits (Nagahara i Tuszynski, 2011; Lu *et al.*, 2013).

Alguns dels mètodes que s'estan estudiant per a lliurar el BDNF al SNC són la infusió de BDNF intraparenquimatosa i el lliurement de gens mitjançant vectors de teràpia gènica. Aquest últim mètode compleix els requisits per a l'administració segura i eficaç del BDNF al cervell i sembla l'estratègia més propera al desenvolupament d'un tractament viable amb BDNF en les malalties neurològiques (Nagahara i Tuszynski, 2011). Altres

©Universitat de Barcelona

tècniques estudiades són l'administració del BDNF mitjançant nanopartícules, l'administració del BDNF conjugat amb molècules que poden travessar la barrera hematoencefàlica, l'administració del BDNF intranasal, els mètodes d'enginyeria recombinant per a generar una forma mutant del BDNF amb major estabilitat i amb una penetració cerebral millorada, els mètodes epigenètics i el desenvolupament de fàrmacs dirigits a la via de senyalització BDNF-TrkB, com els fàrmacs agonistes o moduladors de TrkB de molècula petita, els anticossos agonístics de TrkB, els peptidomimètics o les molècules petites que estimulen l'expressió del BDNF endogen o la senyalització BDNF-TrkB (Lu *et al.*, 2013). Aquests mètodes podrien reemplaçar la necessitat d'una administració central invasiva del BDNF, que pot tenir nombroses complicacions secundàries, i evitar els efectes adversos de la distribució no dirigida d'aquesta neurotrofina (Nagahara i Tuszynski, 2011).

Avui en dia, tots aquests mètodes per a aconseguir una dosificació eficaç i un lliurament continuat de BDNF al cervell continuen sent un desafiament substancial per a futurs estudis i assaigs clínics en humans (Nagahara i Tuszynski, 2011).

5. Conclusions

La realització d'aquest treball ha permès assolir tots els objectius proposats a l'inici. A partir de la cerca bibliogràfica realitzada, les principals conclusions del present estudi són:

- Les neurotrofines són una família de proteïnes que tenen un paper cabdal en el desenvolupament i el manteniment de la funció normal del cervell. La síntesi alterada d'aquests factors pot afavorir el desenvolupament de nombroses patologies i trastorns psiquiàtrics.
- Totes les neurotrofines se sintetitzen inicialment com a proteïnes precursores, proneurotrofines, i requereixen un processament posterior. Les proneurotrofines i les neurotrofines madures exerceixen papers oposats en el SNC, que són mediats per diferents receptors.
- El BDNF és la neurotrofina més estudiada del SNC dels mamífers, pel seu paper potencial en el creixement, la supervivència i la diferenciació neuronal, i la seva implicació en la plasticitat sinàptica, la regulació de la funció cognitiva i els processos d'aprenentatge i memòria.
- El BDNF es troba àmpliament distribuït en el SNC, especialment en l'hipocamp i l'escorça temporal. Aquesta distribució varia durant les etapes de la vida humana, fet que demostra la necessitat d'aquesta neurotrofina tant en el desenvolupament del sistema nerviós com en l'edat adulta.
- El BDNF es detecta en el sèrum humà en quantitats significatives, cosa que permet avaluar la implicació d'aquesta neurotrofina en pacients vius amb determinades condicions patològiques.
- La funció biològica del BDNF madur és mediada pel receptor TrkB, que activa almenys tres vies de transducció de la senyalització: PI3K, MAPK i PLCγ. Per contra, el pro-BDNF s'uneix al receptor de neurotrofines p75NTR i indueix depressió a llarg termini i apoptosi.
- L'expressió del BDNF es veu disminuïda en certes regions del SNC i en el sèrum dels pacients amb trastorn depressiu major, esquizofrènia i neurodegeneració.
- Els fàrmacs antidepressius i la ketamina requereixen el BDNF per a poder produir els efectes antidepressius. L'hipocamp i l'àrea tegmental ventral són regions clau per a mediar la resposta antidepressiva a través del BDNF.

©Universitat de Barcelona

- La teràpia antidepressiva i la teràpia electroconvulsiva normalitzen els dèficits del BDNF a l'hipocamp, l'escorça i el sèrum, característics dels pacients amb TDM, després d'un tractament de llarga durada.
- Tots els fàrmacs antidepressius, independentment del seu mecanisme d'acció principal, tenen la capacitat d'activar la senyalització TrkB i induir un augment dels nivells de lBDNF.
- En els pacients esquizofrènics, els nivells sèrics del BDNF varien en funció de la teràpia antipsicòtica utilitzada: els antipsicòtics típics i la risperidona disminueixen els nivells sèrics del BDNF, mentre que els antipsicòtics atípics restauren els nivells d'aquesta neurotrofina i presenten més efectes neuroprotectors.
- L'associació del BDNF amb els mecanismes fisiopatològics de l'esquizofrènia fa que pugui esdevenir un important biomarcador de l'estat clínic i del pronòstic de la malaltia.
- El BDNF és l'única molècula associada amb la regulació i la reparació sinàptica en humans i és la molècula sinaptogènica més estudiada; per aquests motius es proposa com un agent modificador de les malalties neurodegeneratives.
- El BDNF presenta dificultats per a travessar la barrera hematoencefàlica. Actualment s'estan cercant nous mètodes d'administració per a aconseguir concentracions efectives d'aquesta neurotrofina en el SNC.
- Si s'aconsegueixen superar els problemes de dosificació i d'administració, l'impacte del BDNF en l'àmbit clínic de les malalties neurodegeneratives pot ser considerable.

6. Referències

Adachi, M. *et al.* (2008) «Selective Loss of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Dentate Gyrus Attenuates Antidepressant Efficacy». *Biological Psychiatry*, 63 (7), p. 642-649. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.09.019.

Anastasia, A. *et al.* (2015) «Detection of p75NTR Trimers: Implications for Receptor Stoichiometry and Activation». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* (Society for Neuroscience), 35 (34), p. 11911-20. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0591-15.2015.

Anastasia, A.; Hempstead, B. L. (2014) «BDNF function in health and disease [pòster]». *Nature Reviews. Neuroscience*, 15 (2), p. 4866.

Angelucci, F.; Brenè, S.; Mathé, A. A. (2005) «BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models». *Molecular Psychiatry*, 10 (4), p. 345-352. DOI: 10.1038/sj.mp.4001637.

Autry, A. E.; Monteggia, L. M. (2012) «Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders». *Pharmacological Reviews* (American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics), 64 (2), p. 238-58. DOI: 10.1124/pr.111.005108.

Berman, R. M. *et al.* (2000) «Antidepressant effects of ketamine in depressed patients». *Biological Psychiatry*, 47 (4), p. 351-4.

Björkholm, C.; Monteggia, L. M. (2016) «BDNF - a key transducer of antidepressant effects». *Neuropharmacology* (NIH Public Access), 102 (102), p. 72-9. DOI: 10.1038/nbt.3121.ChIP-nexus.

Bothwell, M. (2016) «Recent advances in understanding neurotrophin signaling». *F1000Research*, 5(F1000 Faculty Rev), p. 1885. DOI: 10.12688/f1000research.8434.1.

Bramham, C. R.; Panja, D. (2014) «BDNF regulation of synaptic structure, function, and plasticity». *Neuropharmacology* (Elsevier Ltd), 76(part c), p. 601-602. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.012.

©Universitat de Barcelona

Castrén, E.; Rantamäki, T. (2010) «The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity». *Developmental Neurobiology*, 70 (5), p. 289-297. DOI: 10.1002/dneu.20758.

Castrén, E.; Võikar, V.; Rantamäki, T. (2007) «Role of neurotrophic factors in depression». *Curr Opin Pharmacol*, 7 (1), p. 18-21. DOI: S1471-4892(06)00171-8 [pii]\r10.1016/j.coph.2006.08.009.

Cattaneo, A. *et al.* (2016) «The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders». *Translational Psychiatry* (Nature Publishing Group), 6 (11), p. e958. DOI: 10.1038/tp.2016.214.

Conner, J. M. *et al.* (1997) «Distribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein and mRNA in the Normal Adult Rat CNS: Evidence for Anterograde Axonal Transport». *The Journal of Neuroscience*, 17 (7), p. 2295-2313.

Duman, R. S.; Monteggia, L. M. (2006) «A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders». *Biological Psychiatry*, 59 (12), p. 1116-1127. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013.

Favalli, G. *et al.* (2012) «The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia». *Journal of Psychiatric Research* (Pergamon), 46 (1), p. 1-11. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.09.022.

De Foubert, G. *et al.* (2004) «Fluoxetine-induced change in rat brain expression of brain-derived neurotrophic factor varies depending on length of treatment». *Neuroscience*, 128 (3), p. 597-604. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.06.054.

Guillin, O. *et al.* (2001) «BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization». *Nature* (Nature Publishing Group), 411 (6833), p. 86-89. DOI: 10.1038/35075076.

Gupta, V. K. *et al.* (2013) «TrkB receptor signalling: implications in neurodegenerative, psychiatric and proliferative disorders». *International Journal of Molecular Sciences* (Multidisciplinary Digital Publishing Institute, MDPI), 14 (5), p. 10122-42. DOI: 10.3390/ijms140510122.

Hori, H. *et al.* (2014) «Relationships between brain-derived neurotrophic factor, clinical symptoms, and decision-making in chronic schizophrenia: data from the Iowa Gambling Task». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (Frontiers), 8, p. 417. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00417.

Javitt, D. C.; Sweet, R. A. (2015) «Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features». *Nature Reviews Neuroscience* (NIH Public Access), 16 (9), p. 535-50. DOI: 10.1038/nrn4002.

Ji, Y. *et al.* (2010) «Acute and gradual increases in BDNF concentration elicit distinct signaling and functions in neurons». *Nature Neuroscience* (NIH Public Access), 13 (3), p. 302-9. DOI: 10.1038/nn.2505.

Karpova, N. N. (2014) «Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity». *Neuropharmacology* (Elsevier Ltd.), 76 (part c), p. 709-718. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.002.

Keefe, K. M.; Sheikh, I. S.; Smith, G. M. (2017) «Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury». *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (3), p. e548. DOI: 10.3390/ijms18030548.

Knaepen, K. *et al.* (2010) «Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects». *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 40 (9), p. 765-801. DOI: 10.2165/11534530-000000000-00000.

Lu, B. *et al.* (2013) «BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases». *Nature Reviews Neuroscience* (Nature Publishing Group), 14 (6), p. 401-416. DOI: 10.1038/nrn3505.

Lu, Y.; Christian, K.; Lu, B. (2008) «BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory?». *Neurobiology of Learning and Memory* (NIH Public Access), 89 (3), p. 312-23. DOI: 10.1016/j.nlm.2007.08.018.

Martinotti, G. *et al.* (2016) «Agomelatine Increases BDNF serum levels in depressed patients in correlation with the improvement of depressive symptoms». *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19 (5), p. 1-6. DOI: 10.1093/ijnp/pyw003.

©Universitat de Barcelona

Monteiro, B. C. *et al.* (2017) «Relationship Between Brain-Derived Neurotrofic Factor (Bdnf) and Sleep on Depression: A Critical Review». *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 13 (17), p. 213-219. DOI: 10.2174/1745017901713010213.

Murer, M. G. *et al.* (1999) «An immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease»- *Neuroscience* (Pergamon), 88 (4), p. 1015-1032. DOI: 10.1016/S0306-4522(98)00219-X.

Nagahara, A. H.; Tuszynski, M. H. (2011) «Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders». *Nature Reviews Drug Discovery*, 10 (3), p. 209-219. DOI: 10.1038/nrd3366.

Nagappan, G.;i Lu, B. (2005) «Activity-dependent modulation of the BDNF receptor TrkB: mechanisms and implications». *Trends in Neurosciences* (Elsevier Current Trends), 28 (9), p. 464-471. DOI: 10.1016/J.TINS.2005.07.003.

Nieto, R.; Kukuljan, M.; Silva, H. (2013) «BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory». *Frontiers in Psychiatry* (Frontiers Media SA), 4 (juny), p. 45. DOI: 10.3389/fpsyt.2013.00045.

Otani, K.; Okada, M.; Yamawaki, H. (2017) «Diverse distribution of tyrosine receptor kinase B isoforms in rat multiple tissues». *The Journal of Veterinary Medical Science* (Japanese Society of Veterinary Science), 79 (9), p. 1516-1523. DOI: 10.1292/jvms.17-0257.

Pang, P. T. *et al.* (2004) «Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity». *Science*, 306 (5695), p. 487-491. DOI: 10.1126/science.1100135.

Park, S. W. *et al.* (2009) «Differential effects of aripiprazole and haloperidol on BDNF-mediated signal changes in SH-SY5Y cells». *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* (Elsevier), 19 (5), p. 356-62. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.12.012.

Picchioni, M. M.; Murray, R. M. (2007) «Schizophrenia». *BMJ (Clinical research ed.)* (BMJ Publishing Group), 335 (7610), p. 91-5. DOI: 10.1136/bmj.39227.616447.BE.

Pruunsild, P. *et al.* (2007) «Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters». *Genomics* (Elsevier), 90 (3), p. 397-406. DOI: 10.1016/j.ygeno.2007.05.004.

Simmons, D. A. (2017) «Modulating Neurotrophin Receptor Signaling as a Therapeutic Strategy for Huntington's Disease». *Journal of Huntington's Disease*, 6 (4), p. 303-325. DOI: 10.3233/JHD-170275.

Steel, Z. *et al.* (2014) «The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013». *International Journal of Epidemiology*, 43 (2), p. 476-493. DOI: 10.1093/ije/dyu038.

Szeszko, P. R. *et al.* (2005) «Brain-derived neurotrophic factor Val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation»., *Molecular Psychiatry* (Nature Publishing Group), 10 (7), p. 631-636. DOI: 10.1038/sj.mp.4001656.

Vaegter, C. B. *et al.* (2011) «Sortilin associates with Trk receptors to enhance anterograde transport and neurotrophin signaling». *Nature Neuroscience* (NIH Public Access), 14 (1), p. 54-61. DOI: 10.1038/nn.2689.

Webster, M. J. *et al.* (2006) «BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan». *Gene Expression Patterns* (Elsevier), 6 (8), p. 941-951. DOI: 10.1016/J.MODGEP.2006.03.009.

Zanos, P.; Gould, T. D. (2018) «Mechanisms of ketamine action as an antidepressant». *Molecular Psychiatry* (Nature Publishing Group), 23 (4), p. 801-811. DOI: 10.1038/mp.2017.255.

Zhang, H. T. *et al.* (2007) «Immunohistochemical distribution of NGF, BDNF, NT-3, and NT-4 in adult rhesus monkey brains». *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 55 (1), p. 1-19. DOI: 10.1369/jhc.6A6952.2006.

Zheng, F. *et al.* (2012) «Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons». *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 4 (4), p. 188-200. DOI: 10.1016/j.nbd.2007.06.007.

©Universitat de Barcelona