



Neurotrofiny – aktualny stan wiedzy

Neurotrophins – the state-of-the-art knowledge

ADAM WYSOKIŃSKI, WOJCIECH GRUSZCZYŃSKI

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. W niniejszej publikacji przedstawiamy wyniki przeglądu najnowszego piśmiennictwa z zakresu genetyki, neurobiologii, psychiatrii i neurologii oraz omawiamy najważniejsze i aktualnie obowiązujące poglądy na temat neurotrofin.

Poglądy. Neurotrofiny to grupa czynników wzrostu komórek nerwowych, które biorą udział w regulacji procesów neuro- oraz synaptogenezy. Nieprawidłowości w zakresie poszczególnych neurotrofin mogą prowadzić do nieprawidłowego rozwoju struktur układu nerwowego oraz do zwiększonej podatności neuronów na uszkodzenia spowodowane przez czynniki o charakterze fizycznym, chemicznym, jak również będące następstwem przewlekłej ekspozycji na stres.

Wnioski. Neurotrofiny odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie licznych chorób psychicznych i neurologicznych, co sprawia, że pozostają jednym z najważniejszych przedmiotów badań eksperymentalnych i klinicznych.

SUMMARY

Objective. In the article recent literature on neurotrophins is overviewed from the perspective of genetics, neurobiology, psychiatry and neurology, and major views on the subject, widely accepted at present, are discussed.

Review. Neurotrophins are a group of nerve growth factors participating in the processes of neuro- and synaptogenesis. Deficiencies of particular neurotrophins may lead to an abnormal development of the nervous system structures and to increased neuronal susceptibility to damage by physical and chemical factors, as well as by long-term stress exposure.

Conclusions. Neurotrophins play a crucial role in the etiopathogenesis of numerous mental and neurological disorders and therefore they remain one of the most important issues in experimental and clinical research.

Słowa kluczowe: neurotrofiny / NGF / BDNF / NT-3 / NT-4/5

Key words: neurotrophins / NGF / BDNF / NT-3 / NT-4/5

Złożony charakter sieci neuronalnej tworzącej ośrodkowy układ nerwowy jest wypadkową dwóch procesów – tworzenia nowych neuronów, dendrytów oraz połączeń synaptycznych pomiędzy nimi i obumierania neuronów tworzących nieprawidłowe połączenia synaptyczne lub też nie komunikujących się z sąsiadującymi neuronami. Oba te procesy wymagają precyzyjnych mechanizmów kontrolno-regulujących. Występująca w okresie rozwoju płodowego nadprodukcja neuronów i ich późniejsze obumieranie (ocenia się, że w trakcie neurogenezy obumiera 80% populacji neuronów) są warunkiem powstania sieci właściwych połączeń synaptycznych, a zaburzenie któregoś z tych mechanizmów prowadzi nieuchronnie do zaburzeń w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. W związku z powyższym, badania nad udziałem czynników neurotroficznych w etiopatogenezie chorób psychicznych stanowią obecnie ważny obszar multidyscyplinarnych badań eksperymentalnych i klinicznych.

Neurotrofiny to rodzina substancji o działaniu neurotroficznym – stymulujących i regulujących neurogenezę, tj. wpływających na rozwój neuronów, warunkujących zarówno wzrost nowych, jak i przeżywanie neuronów już istniejących. Są to uwalniane przez neurony do przestrzeni międzykomórkowej rozpuszczalne białka mające działanie chemotropiczne. Do neurotrofin zalicza się: 1) czynnik

wzrostu nerwów (*Nerve Growth Factor*, NGF); 2) czynnik wzrostu nerwów pochodzenia mózgowego (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF); 3) neurotrofinę-3 (NT-3), 4) neurotrofinę-4/5 (NT-4/5) [1]. Oprócz neurotrofin na przeżywalność neuronów wpływ mają również inne białka o działaniu neurotroficznym, zaliczane do nadrzędnej klasy czynników neurotroficznych (*neurotrophic factors*), np. rzęskowy czynnik neurotroficzny (*Ciliary Neurotrophic Factor*, CNTF), regulujący fagocytarną aktywność komórek mikrogleju [2], lub czynnik wzrostu fibroblastów (*Fibroblast Growth Factor*, FGF), a także substancje niebiałkowe, np. hormony steroidowe. Szczegółowy podział czynników neurotroficznych [3] przedstawiono niżej.

Neurotrofiny

- czynnik wzrostu nerwów (*Nerve Growth Factor*, NGF)
- czynnik wzrostu nerwów pochodzenia mózgowego (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF)
- neurotrofina 3 (NT3)
- neurotrofina 4/5 (NT4/5)

Neuropoetyny

- rzęskowy czynnik neurotroficzny (*Ciliary Neurotrophic Factor*, CNTF)
- czynnik hamujący białaczkę (*Leukemia Inhibitory Factor*, LIF)

Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 oraz -2 (*Insulin-like Growth Factor*, IGF)

Transformujące czynniki wzrostu

- transformujący czynnik wzrostu α
(*Transforming Growth Factor α* , TGF α)
- transformujący czynnik wzrostu β 1–3
(*Transforming Growth Factor β 1–3*, TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3)
- glijopochodny czynnik neurotroficzny
(*Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*, GDNF)
- neurturina (NTN)
- persefina (PSP)

Czynniki wzrostu fibroblastów

- kwasowy czynnik wzrostu fibroblastów
(*Acidic Fibroblast Growth Factor*, FGF-1)
- zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów
(*Basic Fibroblast Growth Factor*, FGF-2)
- czynnik wzrostu fibroblastów-5
(*Fibroblast Growth Factor-5*, FGF-5)

Inne czynniki

- czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego
(*Platelet-Derived Growth Factor*, PDGF)
- czynnik komórek macierzystych
(*Stem Cell Factor*, SCF)

Nadrzędną rolą neurotrofin jest udział w procesie neurogenezy. Odbywa się to na kilku poziomach procesu neurogenezy (różnicowanie, dojrzewanie, wzrost aksonów oraz przeżywanie neuronów), zaś ogólnym przejawem wymienionych składowych jest rozwój złożonej sieci neuronalnej. W okresie embriogenezy większość neuronów ginie, zaś przeżycie poszczególnych komórek jest uzależnione od konkurencji z innymi o dostęp do ograniczonej ilości dostępnych substancji neurotroficznych [3].

Neurotrofiny oddziałują na komórki docelowe (głównie neurony) poprzez błonowe receptory klasy Trk (*receptor tyrosine kinase*) oraz receptor p75 (*low-affinity neurotrophin receptor*, LANR). W skład receptorów klasy Trk wchodzi receptory: TrkA, TrkB oraz TrkC.

Pomimo, że poszczególne neurotrofiny są kodowane przez różne geny, to ich struktury czwartorzędowe są podobne. Są to homodimery, a każda z podjednostek stabilizowana jest przez trzy mostki siarczkowe [4]. Prawdopodobnie struktura taka ma na celu zapewnienie stabilności cząsteczki w środowisku zewnątrzkomórkowym. Ponadto, cechą wspólną zbadanych neurotrofin jest obecność analogicznego fragmentu, który prawdopodobnie uczestniczy w wiązaniu neurotrofin z receptorem Trk [5]. Neurotrofiny mogą również przyjmować konformację heterodimerów. Robinson i wsp. wysunęli hipotezę, że zmiana konformacji cząstek neurotrofin może być jednym z mechanizmów regulujących ich aktywność *in vivo* [6].

Innym mechanizmem regulującym aktywność neurotrofin jest enzymatyczna proteoliza w przestrzeni komórkowej, katalizowana przez proteazę serynową oraz selektywne metaloproteiny (MMP7, MMP3). Powodują one rozszczepienie cząsteczki proneurotrofiny (pro-NGF oraz pro-BDNF) i powstanie dojrzałych postaci neurotrofin [7]. Pro-neurotrofiny wywierają przeciwstawne do postaci dojrzałych działanie na komórki docelowe. ProNGF ma wysokie powinowactwo do receptora p75 i indukuje za jego pośred-

nictwem apoptozę neuronów. Postać dojrzała (NGF) ma wyższe powinowactwo do receptorów Trk, promując tym samym przeżywalność komórek nerwowych. W procesie indukowania apoptozy przez proNGF uczestniczy koreceptor – sortilina, która wraz z receptorem p75 tworzy receptor o wysokim powinowactwie do proNGF, natomiast w przypadku braku ekspresji sortiliny zewnątrzkomórkowe proteazy rozszczepiając proNGF tworzą NGF, przesuwając tym samym równowagę procesu neurogenezy w kierunku przeżywania neuronów [8].

Czynnik wzrostu nerwów (NGF)

W latach 50 XX wieku Levi-Montalcini i Cohen odkryli pierwszą neurotrofinę – NGF, za co w 1986 roku otrzymali nagrodę Nobla [9]. Istnieje znaczące podobieństwo sekwencji nukleotydów genu kodującego NGF u ludzi i myszy [10]. Cząsteczka NGF składa się z trzech podjednostek: α , β oraz γ , tworzących kompleks zawierający dwa identyczne łańcuchy składające się ze 118 reszt aminokwasowych, odpowiedzialne za aktywność neurotroficzną NGF. Gen kodujący NGF znajduje się na chromosomie 1p13.1 [11].

Einarsdottir i wsp. opisali rodzinne występowanie punktowej mutacji genu kodującego NGF, która była związana z brakiem odczuwania bólu oraz temperatury. Co ciekawe, mutacja ta (661C→T) nie była związana z występowaniem nieprawidłowości rozwoju ośrodkowego układu nerwowego. Odkrycie to może być zatem punktem wyjścia do opracowania nowych narzędzi badawczych umożliwiających badanie różnych funkcji NGF [12].

Postuluje się udział NGF w etiopatogenezie choroby Alzheimera. Zgodnie z tą hipotezą dysfunkcja układu NGF oraz receptorów p75 i TrkA leży u podłoża degeneracji neuronów cholinergicznym [13]. Degeneracja neuronów może zachodzić na skutek nasilenia sygnalizacji pro-apoptotycznej, za którą odpowiada potwierdzone doświadczalnie zwiększenie poziomu prekursorowej postaci NGF – proNGF, która jak podano powyżej – wywiera działanie apoptotyczne. W badaniu nad zastosowaniem NGF (podawanym we wlewie bezpośrednio do komór bocznych mózgu) w leczeniu choroby Alzheimera głównym objawem ubocznym były uporczywe dolegliwości bólowe [14], które w istotny sposób wpływały na możliwość upowszechnienia się tej metody terapeutycznej.

Czynnik wzrostu nerwów pochodzenia mózgowego (BDNF)

BDNF jest drugą w kolejności scharakteryzowaną neurotrofiną, wyizolowaną po raz pierwszy przez Barde i wsp. [15]. Strukturę BDNF, typową dla rodziny neurotrofin, opisał Robinson i wsp. [6]. Gen kodujący BDNF znajduje się na chromosomie 11p13. W obrębie ośrodkowego układu nerwowego aktywność BDNF stwierdza się w obrębie hipokampa i kory mózgu (szczególnie w rejonach podstawnych przodomózgowia), a więc w obszarach, które odpowiadają za pamięć, uczenie się oraz wyższe procesy psychiczne. Poza obszarem mózgu BDNF występuje również w m.in. siatkówce, nerkach oraz gruczołach krokowym.

Wiadomo, że na ekspresję BDNF, a tym samym na proces neurogenezy i przeżywalność dojrzałych neuronów, ma wpływ zjawisko stresu. Stwierdzono, że zarówno stres doświadczany przez zwierzęta laboratoryjne w okresie roz-

woju płodowego [16], jak i ekspozycja dorosłego organizmu na hormon stresu (kortykosteron) [17], są związane ze zmniejszeniem ekspresji BDNF w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Co więcej, wykazano, że powodowana przez zwiększony poziom kortykosteronu dysregulacja w zakresie BDNF ulega normalizacji po leczeniu lekami o działaniu przeciwdepresyjnym [18], co obecnie jest jednym z postulowanych mechanizmów działania leków z tej grupy. Jednakże, wyniki nowych badań prowadzonych w tym zakresie roli BDNF oraz roli polimorfizmu Val66Met genu kodującego BDNF w etiopatogenezie depresji są niejednoznaczne [19]. Zgadza się z autorem cytowanej publikacji, że zależność pomiędzy czynnikami neurotroficznymi, zaburzeniami nastroju oraz ich leczeniem ma złożony charakter, zaś pierwsze hipotezy na ten temat mogły ów charakter nadmiernie upraszczać, prowadząc tym samym do niejednoznacznych wyników.

Istnieją również czynniki o działaniu odwrotnym, prowadzące do wzrostu ekspresji BDNF. Należą do nich: glutaminian, ograniczona podaż kalorii [20], wysiłek fizyczny i intelektualny [21], kurkuma [22], leki przeciwdepresyjne oraz leczenie elektrowstrząsami [23].

Wpływ BDNF na proces prawidłowej neurogenezy potwierdziły prowadzone przez Jonesa i wsp. badania, w trakcie których inaktywowano u myszy gen kodujący BDNF. Tak zmodyfikowane zwierzęta miały liczne wady rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego i umierały wkrótce po urodzeniu [24].

Postuluje się udział BDNF w etiopatogenezie i przebiegu wielu chorób psychicznych oraz neurologicznych, w tym: depresji [25], schizofrenii [26], zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych i zespołu Tourette'a [27], chorobie Alzheimera [28], chorobie Huntingtona [29], zespole Retta oraz padaczce [30].

Neurotrofiny uczestniczą w procesie mielinizacji aksonów. W procesie tym receptor p75 oraz TrkC wywierają przeciwstawne działanie – BDNF poprzez receptor p75 nasila tworzenie osłonki mielinowej wokół aksonów, podczas gdy NT-3 poprzez receptor TrkC hamuje ten proces. W trakcie proliferacji oligodendrocytów tworzących osłonki mielinowe poziom NT-3 obniża się, natomiast ekspresja receptorów TrkC oraz p75 pozostaje na niezmiennym poziomie. Niski poziom NT-3 umożliwia inicjację tworzenia mielin, którą dodatkowo stymuluje BDNF poprzez receptor p75 [31].

Neurotrofina-3 (NT-3)

W 1990 roku Jones i Reichardt, opierając się na podobieństwie sekwencji nukleotydowych oraz aminokwasowych, odkryli trzecią neurotrofinę – NT-3. Stwierdzili również, że NGF, BDNF oraz NT-3 występują w dużych ilościach w obrębie łożyska. Ponieważ łożysko nie jest unerwione, istnieje możliwość, iż komórki łożyska uwalniają BDNF i NT-3 do krwioobiegu płodu, wpływając tym samym na rozwój układu nerwowego płodu. W 1991 roku Maisonpierre i wsp. wyizolowali NT-3 oraz zlokalizowali gen kodujący NT-3 na chromosomie 12p13 [33]. Cechą wyróżniającą NT-3 jest jego zdolność do oddziaływania poprzez dwa różne receptory należące do rodziny Trk: TrkB oraz TrkC [34, 35]. Ponadto NT-3 wiąże się z receptorem p75.

Podobnie jak NGF i BDNF, NT-3 wspomaga wzrost i dojrzewanie neuronów, ich przeżywanie [36], a także proces synaptogenezy. W zwierzęcych modelach doświadczalnych wykazano, że NGF oraz NT-3 mogą stymulować regenerację włókien nerwowych. U szczurów z uszkodzonymi aksonami korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych po zastosowaniu NGF oraz NT-3 obserwowano regenerację włókien czuciowych przewodzących informacje czuciowe z receptorów ciepła oraz ciałek Vater-Paciniego (receptory ucisku) [37].

Ma i wsp. odkryli, że usunięcie genu kodującego NT3 u myszy powodowało niedorozwój włókien projekcyjnych łączących wzgórze z korą mózgu [38]. NT-3 bierze również udział w rozwoju unerwienia czuciowego mięśni szkieletowych. U myszy pozbawionych genu kodującego NT-3 obserwowano znaczący niedorozwój receptorów proprioceptywnych (wrzecziona mięśniowe oraz narządy Golgiego) oraz zaopatrujących je włókien czuciowych, podczas gdy neurony ruchowe były prawidłowo rozwinięte [39, 40].

Neurotrofina 4/5 (NT-4/5)

Neurotrofina-5 (NT5) [41] była określana również jako neurotrofina-4 (NT4). Te różnice nomenklaturowe są spowodowane faktem, że początkowo uważano, że NT-5 (występująca u ludzi) znacząco różni się od odkrytej wcześniej u płazów neurotrofiny-4. Późniejsze badania wykazały jednakże podobieństwo czynnościowe obydwu neurotrofin, co spowodowało, że powszechnie przyjęte zostało oznaczenie NT-4/5 [42]. Gen kodujący neurotrofinę-4/5 znajduje się u ludzi na chromosomie 19q13.3 [43].

Od pozostałych neurotrofin NT-4 różni się tym, że w celu wywołania odpowiedzi komórki docelowej wymaga związania z receptorem p75 (mającym niskie powinowactwo do neurotrofin). Ponadto, badania eksperymentalne wskazują, że jest to jedyna neurotrofina, która nie jest niezbędna do przeżycia organizmu. Badania nad myszami pozbawionymi genu kodującego NT-4 wykazały, że myszy takie miały jedynie niewielkiego stopnia deficyty komórkowe i dożywały wieku dorosłego [42].

Xie i wsp. [44] badali pamięć i uczenie się u myszy pozbawionych genu kodującego NT4. Badacze ci odkryli, że u myszy z deficytem genu NT4 występują znaczące deficyty w warunkowaniu bodźcowym oraz kontekstowym po 2 oraz 24 godzinach od warunkowania, ale nie po 30 minutach. Badanie histopatologiczne wykazało prawidłowy rozwój hipokampa u tych myszy, natomiast długotrwałe wzmocnienie synaptyczne było u tych myszy zaburzone, co może sugerować, że NT4 odgrywa istotną rolę w procesie pamięci długoterminowej, stanowiąc tym samym interesującą opcję terapeutyczną nabytych zaburzeń pamięci i uczenia się.

Receptor p75

Receptor p75 należy do nadrodziny TNF/Fas/CD40. Jest to receptor o niskim powinowactwie do neurotrofin, co sprawia, że wiąże się on ze wszystkimi neurotrofinami. Receptor p75 nie posiada wewnątrzcytoplazmatycznej domeny o aktywności kinazy tyrozynowej. Jego rola polega na modulacji powinowactwa receptorów rodziny Trk – związanie cząsteczki neurotrofiny z receptorem p75 powoduje autofosforylację receptora TrkA i zwiększa jego powinowactwo do neurotrofin [45]. Z drugiej strony aktywacja

receptora TrkA może hamować sygnalizację mediowaną przez receptor p75, jednakże mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Receptor p75 może również wiązać neurotrofiny, zapobiegając tym samym ich wiązaniu się z receptorami Trk.

Aktywacja receptora p75, przy jednoczesnym braku ekspresji receptora Trk prowadzi do apoptozy komórki nerwowej [46], ale może również promować przeżywanie komórek [47, 48, 49].

Receptor TrkA

TrkA jest receptorem klasy Trk wiążącym NGF. Podobnie jak pozostałe receptory tej klasy (TrkB oraz TrkC) jest to receptor o aktywności kinazy tyrozynowej, czyli katalizujący fosforylację reszt tyrozynowych docelowych białek. Po związaniu NGF z receptorem TrkA następuje internalizacja kompleksu do wnętrza docelowego neuronu, a następnie transport tego kompleksu w kierunku perykarionu.

Znane są trzy drogi sygnałowe wzbudzone przez aktywny receptor TrkA. W pierwszej z nich ufosforylowany receptor TrkA aktywuje niereceptorowe białko wymiany GTP, które aktywuje należące do klasy Ras monomeryczne białko G (małe białko G), będące podobnie jak TrkA białkiem błonowym. Aktywne białko Ras aktywuje kinazę białkową Raf. Końcowym etapem jest aktywacja kinazy MAP (*mitogen-activated protein kinase*), która po przejściu do jądra fosforyluje czynniki transkrypcyjne. Ufosforylowane czynniki transkrypcyjne wiążą się z regionami regulatorowymi, dzięki czemu dochodzi do ekspresji genów biorących udział w procesie wzrostu i różnicowania się neuronów.

Druga droga prowadzi poprzez aktywowaną przez TrkA fosfolipazę C (*phospholipase C*, PLC), która hydrolizuje fosfatydyloinozitol (*phosphatidylinositol*, PIP₂) do trójfosforanu inozytolu (*inositol triphosphate*, IP₃) oraz diacylglicerolu (*diacylglycerol*, DAG). IP₃ poprzez zwiększenie stężenia jonów Ca²⁺ w ICF, a DAG poprzez kinazę białkową C (protein kinase C, PKC) aktywują czynniki transkrypcyjne, regulując w ten sposób ekspresję genów neuronalnych.

W trzeciej drodze aktywacja TrkA prowadzi do aktywacji kinazy fosfatydyloinozylu-3 (*phosphatidylinositol-3 kinase*, PI3K). Droga ta prawdopodobnie ma znaczenie w hamowaniu apoptozy neuronów [50, 51].

Podobnie jak w przypadku innych białek receptorowych, ich aktywność reguluje system „ubikwityna/proteasomy”. Ligaza ubikwitynowa NEDD-4 przyłącza ubikwitynę do receptora TrkA, zaś ubikwitynowane receptory są transportowane do lizosomów w celu ich degradacji [52].

Receptor TrkB

Receptor TrkB wiąże BDNF, NT-3 oraz NT-4/5. W obrębie ośrodkowego układu nerwowego ssaków stwierdza się występowanie trzech izoform receptora TrkB: izoforma o pełnej długości (TK+) oraz dwóch izoform skróconych (TK-: T1 oraz T2), które są pozbawione aktywności kinazy tyrozynowej. Jedynie izoforma TK+ powoduje produkcję sygnału poprzez wtórne przekaźniki: białko Ras, PLC oraz PI3K, a tym samym bierze udział w procesie różnicowania i przeżywania neuronów oraz uczestniczy w plastyczności synaptycznej [53, 54].

Izoforma T1 receptora TrkB może w ograniczonym stopniu wpływać na morfologię komórek oraz reguluje na-

plyw jonów wapnia do przestrzeni wewnątrzkomórkowej w komórkach glejowych [55].

Receptor TrkC

Receptor TrkC wiąże NT-3 [34]. Podobnie jak pozostałe receptory Trk, receptor TrkC pośredniczy w działaniu neurotroficznym wiążących się z nim ligandów. Po związaniu NT-3 z receptorem TrkC następuje fosforylacja kinazy tyrozynowej, która następnie fosforyluje kinazę fosfatydyloinozylu-3.

Stwierdzono obecność TrkC w obrębie hipokampa, kory mózgu oraz warstwy ziarnistej kory mózdzku [34]. Receptor TrkC występuje również w tkankach poza układem nerwowym, np. w obrębie ściany naczyń tętniczych oraz w gruczołach ślinowych [35].

WNIOSKI

Przedstawiony powyżej przegląd niewielkiej, choć reprezentatywnej, części olbrzymiego piśmiennictwa dotyczącego neurotrofin, ich receptorów oraz udziału tej grupy substancji w etiopatogenezie licznych chorób, nie tylko psychicznych, potwierdzają przedstawioną we wstępie opinię autorów, iż badania eksperymentalne, jak i kliniczne nad tą grupą substancji są niezwykle istotne dla lepszego poznania zjawiska neurogenezy, funkcjonowania złożonych sieci neuronalnych, jak również etiopatogenezy chorób psychicznych i neurologicznych, co może bezpośrednio przekładać się na lepsze metody diagnostyczne i terapeutyczne wobec tych chorób.

Z punktu widzenia psychiatrycznego szczególne znaczenie może mieć próba wyjaśnienia roli neurotrofin w leczeniu psychoz schizofrenicznych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Autorzy zajmują się badaniem jednej z nich (BDNF), a ich wyniki zostaną przedstawione w najbliższej przyszłości.

PIŚMIENNICTWO

1. Bibel M, Barde YA: Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev.* 2000; 14 (23): 2919–2937.
2. Lee TI, Yang CS, Fang KM, Tzeng SF. Role of Ciliary Neurotrophic Factor in Microglial Phagocytosis. *Neurochem Res.* 2008; (w druku).
3. Korsching S. The neurotrophic factor concept: a reexamination. *J Neurosci.* 1993; 13 (7): 2739–2748.
4. Butte MJ, Hwang PK, Mobley WC, Fletterick RJ. Crystal structure of neurotrophin-3 homodimer shows distinct regions are used to bind its receptors. *Biochemistry.* 1998; 37 (48): 16846–16852.
5. Robinson RC, Radziejewski C, Spraggon G, Greenwald J, Kostura MR, Burtnick LD, Stuart DI, Choe S, Jones EY. The structures of the neurotrophin 4 homodimer and the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 4 heterodimer reveal a common Trk-binding site. *Protein Sci.* 1999; 8 (12): 2589–2597.
6. Robinson RC, Radziejewski C, Stuart DI, Jones EY. Structure of the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 3 heterodimer. *Biochemistry.* 1995; 34 (13): 4139–4146.
7. Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science.* 2001; 294 (5548): 1945–1948.

8. Nykjaer A, Lee R, Teng KK, Jansen P, Madsen P, Nielsen MS, Jacobsen C, Kliemann M, Schwarz E, Willnow TE, Hempstead BL, Petersen CM. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature*. 2004; 427 (6977): 843–848.
9. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science*. 1987; 237 (4819): 1154–1162.
10. Ullrich A, Gray A, Berman C, Dull TJ. Human beta-nerve growth factor gene sequence highly homologous to that of mouse. *Nature*. 1983; 303 (5920): 821–825.
11. Mitchell EL, Jones D, White GR, Varley JM, Santibanez Koref MF. Determination of the gene order of the three loci CD2, NGFB, and NRAS at human chromosome band 1p13 and refinement of their localisation at the subband level by fluorescence in situ hybridisation. *Cytogen Cell Genet*. 1995; 70 (3–4): 183–185.
12. Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, Toolanen G, Svensson O, Solders G, Holmgren G, Holmberg D, Holmberg M. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet*. 2004; 13 (8): 799–805.
13. Counts SE, Mufson EJ. The role of nerve growth factor receptors in cholinergic basal forebrain degeneration in prodromal Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005; 64 (4): 263–272.
14. Eriksson M, Nordberg A, Amberla K, Backman L, Ebendal T, Meyerson B, Olson L, Seiger, Shigeta M, Theodorsson E, Viitanen M, Winblad B, Wahlund LO. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998; 9 (5): 246–257.
15. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982; 1 (5): 549–553.
16. Fumagalli F, Bedogni F, Perez J, Racagni G, Riva MA. Corticostriatal brain-derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress. *Eur J Neurosci*. 2004; 20 (5): 1348–1354.
17. Jacobsen JP, Mork A. Chronic corticosterone decreases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA and protein in the hippocampus, but not in the frontal cortex, of the rat. *Brain Res*. 2006; 1110 (1): 221–225.
18. Dwivedi Y, Rizavi HS, Pandey GN. Antidepressants reverse corticosterone-mediated decrease in brain-derived neurotrophic factor expression: differential regulation of specific exons by antidepressants and corticosterone. *Neuroscience*. 2006; 139 (3): 1017–1029.
19. Groves JO. Is it time to reassess the GDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry*. 2004; 12 (12): 1079–1088.
20. Kanoski SE, Meisel RL, Mullins AJ, Davidson TL. The effects of energy-rich diets on discrimination reversal learning and on BDNF in the hippocampus and prefrontal cortex of the rat. *Behav Brain Res*. 2007; 182 (1): 57–66.
21. Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, Cotman CW. Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2000; 101 (2): 305–312.
22. Xu Y, Ku B, Cui L, Li X, Barish PA, Foster TC, Ogle WO. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Res*. 2007; 1162: 9–18.
23. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, Riva MA, Marchina E, Pasqualetti P, Perez J, Gennarelli M. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006; 16 (8): 620–624.
24. Jones KR, Farinas I, Backus C, Reichardt LF. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. *Cell*. 1994; 76 (6): 989–999.
25. Angelucci F, Brene S, Mathe AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry*. 2005; 10 (4): 345–352.
26. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neuroscience*. 2007; 10 (9): 1089–1093.
27. Klaffke S, Konig IR, Poustka F, Ziegler A, Hebebrand J, Bandmann O. Brain-derived neurotrophic factor: a genetic risk factor for obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome? *Mov Disord*. 2006; 21 (6): 881–883.
28. Schindowski K, Belarbi K, Buee L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes Brain Behav*. 2008; 7 (supplement 1): 43–56.
29. Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D, Leavitt BR, Goffredo D, Conti L, MacDonald ME, Friedlander RM, Silani V, Hayden MR, Timmusk T, Sipione S, Cattaneo E. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science*. 2001; 293 (5529): 493–498.
30. Gall C, Lauterborn J, Bundman M, Murray K, Isackson P. Seizures and the regulation of neurotrophic factor and neuropeptide gene expression in brain. *Epilepsy Res Suppl*. 1991; 4: 225–245.
31. Cosgaya JM, Chan JR, Shooter EM. The neurotrophin receptor p75NTR as a positive modulator of myelination. *Science*. 2002; 298 (5596): 1245–1248.
32. Jones KR, Reichardt LF. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87 (20): 8060–8064.
33. Maisonpierre PC, Belluscio L, Squinto S, Ip NY, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD. Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*. 1990; 247 (4949 Pt 1): 1446–1451.
34. Lamballe F, Klein R, Barbacid M. trkC, a new member of the trk family of tyrosine protein kinases, is a receptor for neurotrophin-3. *Cell*. 1991; 66 (5): 967–979.
35. Tessarollo L, Tsoulfas P, Martin-Zanca D, Gilbert DJ, Jenkins NA, Copeland NG, Parada LF. trkC, a receptor for neurotrophin-3, is widely expressed in the developing nervous system and in non-neuronal tissues. *Development*. 1993; 118 (2): 463–475.
36. Kalcheim C, Carmeli C, Rosenthal A. Neurotrophin 3 is a mitogen for cultured neural crest cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89 (5): 1661–1665.
37. Ramer MS, Priestley JV, McMahon SB. Functional regeneration of sensory axons into the adult spinal cord. *Nature*. 2000; 403 (6767): 312–316.
38. Ma L, Harada T, Harada C, Romero M, Hebert JM, McConnell SK, Parada LF. Neurotrophin-3 is required for appropriate establishment of thalamocortical connections. *Neuron*. 2002; 36 (4): 623–634.
39. Ernfors P, Lee KF, Kucera J, Jaenisch R. Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous system and loss of limb proprioceptive afferents. *Cell*. 1994; 77 (4): 503–512.
40. Tessarollo L, Vogel KS, Palko ME, Reid SW, Parada LF. Targeted mutation in the neurotrophin-3 gene results in loss of muscle sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91 (25): 11844–11848.
41. Berkemeier LR, Ozcelik T, Francke U, Rosenthal A. Human chromosome 19 contains the neurotrophin-5 gene locus and three related genes that may encode novel acidic neurotrophins. *Somat Cell Mol Genet*. 1992; 18 (3): 233–245.
42. Ibáñez CF. Neurotrophin-4: the odd one out in the neurotrophin family. *Neurochem Res*. 1996; 21 (7): 787–793.
43. Ip NY, Ibanez CF, Nye SH, McClain J, Jones PF, Gies DR, Belluscio L, Le Beau MM, Espinosa R, 3rd, Squinto SP, et al.:

- Mammalian neurotrophin-4: structure, chromosomal localization, tissue distribution, and receptor specificity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89 (7): 3060–3064.
44. Xie CW, Sayah D, Chen QS, Wei WZ, Smith D, Liu X. Deficient long-term memory and long-lasting long-term potentiation in mice with a targeted deletion of neurotrophin-4 gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97 (14): 8116–8121.
 45. Kaplan DR, Miller FD. Signal transduction by the neurotrophin receptors. *Curr Opin Cell Biol*. 1997; 9 (2): 213–221.
 46. Friedman WJ, Greene LA. Neurotrophin signaling via Trks and p75. *Exp Cell Res*. 1999; 253 (1): 131–142.
 47. Dechant G, Barde YA. The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nat Neurosci*. 2002; 5 (11): 1131–1136.
 48. Hempstead BL. The many faces of p75NTR. *Curr Opin Neurobiol*. 2002; 12 (3): 260–267.
 49. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem*. 2003; 72 609–642.
 50. Volosin M, Song W, Almeida RD, Kaplan DR, Hempstead BL, Friedman WJ. Interaction of survival and death signaling in basal forebrain neurons: roles of neurotrophins and proneurotrophins. *J Neurosci*. 2006; 26 (29): 7756–7766.
 51. Ahn JY, Rong R, Liu X, Ye K. PIKE/nuclear PI 3-kinase signaling mediates the antiapoptotic actions of NGF in the nucleus. *EMBO J*. 2004; 23 (20): 3995–4006.
 52. Geetha T, Wooten MW. TrkA Receptor Endolysosomal Degradation is Both Ubiquitin and Proteasome Dependent. *Traffic*. 2008.
 53. Squinto SP, Stitt TN, Aldrich TH, Davis S, Bianco SM, Radziejewski C, Glass DJ, Masiakowski P, Furth ME, Valenzuela DM, et al.: trkB encodes a functional receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 but not nerve growth factor. *Cell*. 1991; 65 (5): 885–893.
 54. Klein R, Conway D, Parada LF, Barbacid M. The trkB tyrosine protein kinase gene codes for a second neurogenic receptor that lacks the catalytic kinase domain. *Cell*. 1990; 61 (4): 647–656.
 55. Rose CR, Blum R, Pichler B, Lepier A, Kafitz KW, Konnerth A. Truncated TrkB-T1 mediates neurotrophin-evoked calcium signalling in glia cells. *Nature*. 2003; 426 (6962): 74–78.

Wpłynęło: 20.06.2008. Zrecenzowano: 09.07.2008. Przyjęto: 05.08.2008.

Adres: Dr Adam Wysokiński, Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Oddział XIB, Szpital im. J. Babińskiego ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź, tel. (042) 652-12-89, fax (042) 640-50-52, e-mail: adam.wysokinski@gmail.com