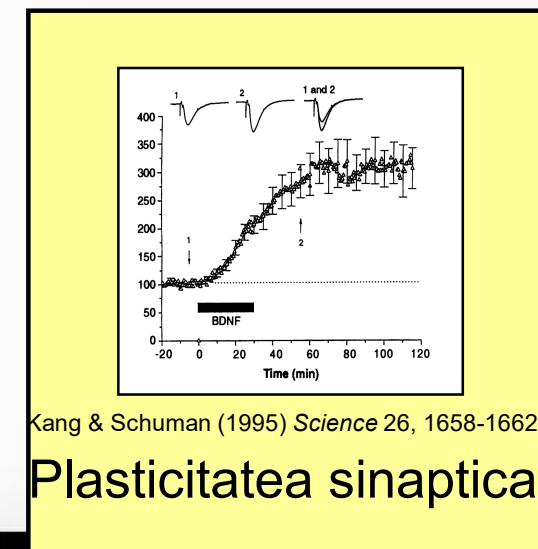
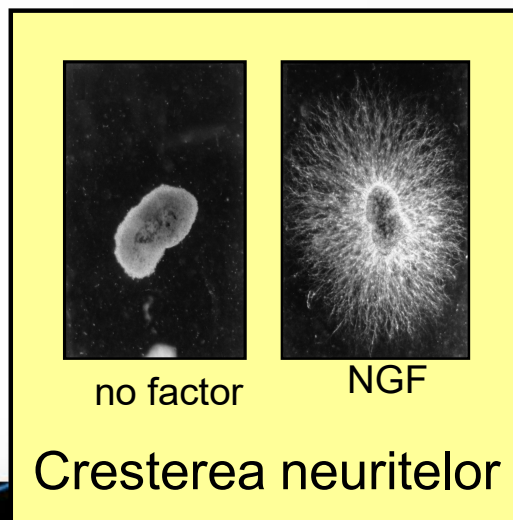
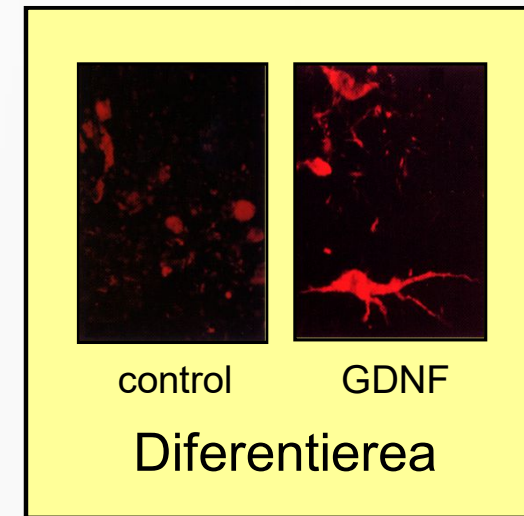
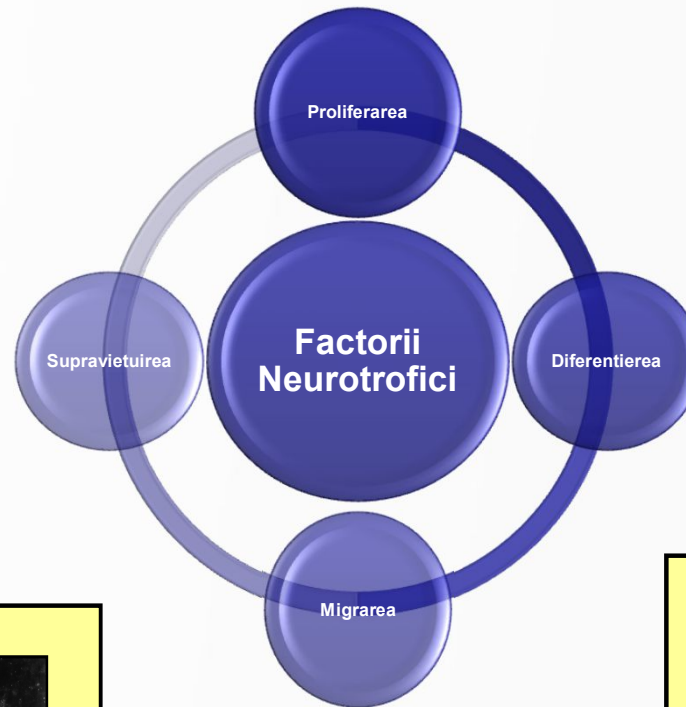
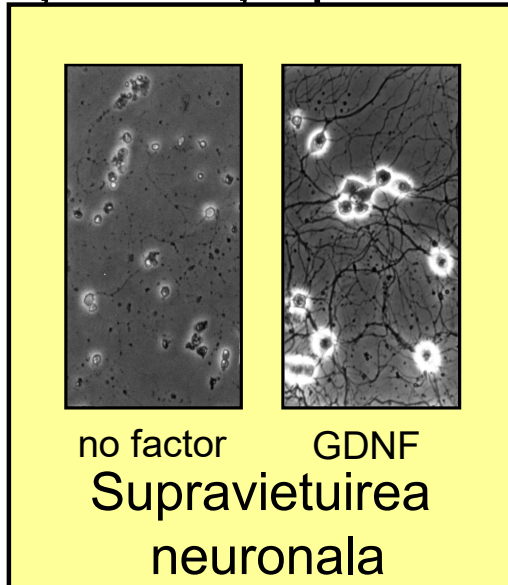


FACTORII NEUROTROFICI

Găină Marcel-Alexandru
medic rezident psihiatrie

Ce sunt factorii neurotrofici?

Proteine endogene, care modulează supraviețuirea, diferențierea, creșterea și plasticitatea neuronală



Pietrele de hotar in descoperirea factorilor neurotrofici

- 1933 - debutează studiul acestor molecule;
- 1953 - "nerve growth factor" ([Levi-Montalcini and Hamburger 1953](#));
- 1960 - recunoașterea potențialului terapeutic a NGF([Cohen 1960](#));
- 1982 - brain-derived neurotrophic factor ([Barde et al 1982](#));
- 1986 -localizarea SNC a fibroblast growth factor ([Pettmann et al 1986](#));
- 1989 – clonarea brain-derived neurotrophic factor([Leibrock et al 1989](#)).

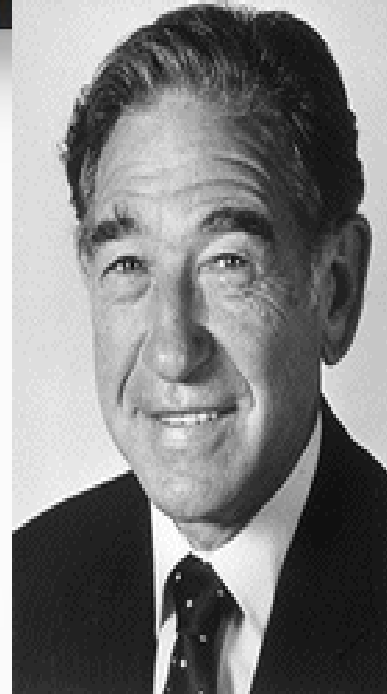
Neurotrofinele

- 1990 neurotrophin-3 ([Maisonpierre et al 1990](#));
- 1991 neurotrophin-4 ([Hallbook et al 1991](#));
- 1994 neurotrophin-6 ([Gotz et al 1994](#));
- 1991 clonarea human ciliary neurotrophic factor ([Lam et al 1991](#));
- 1993 izolarea glial cell line-derived neurotrophic factor ([Lin et al 1993](#)).

Factorii de crestere “growth factors” 1986 PREMIUL NOBEL IN MEDICINA



**Rita Levi-
Montalcini**
Italy and USA
Institute of Cell
Biology of the
C.N.R. Rome, Italy



Stanley Cohen
USA
Vanderbilt
University
School of
Medicine
Nashville, TN,
USA

Clasificarea factorilor neurotrofici

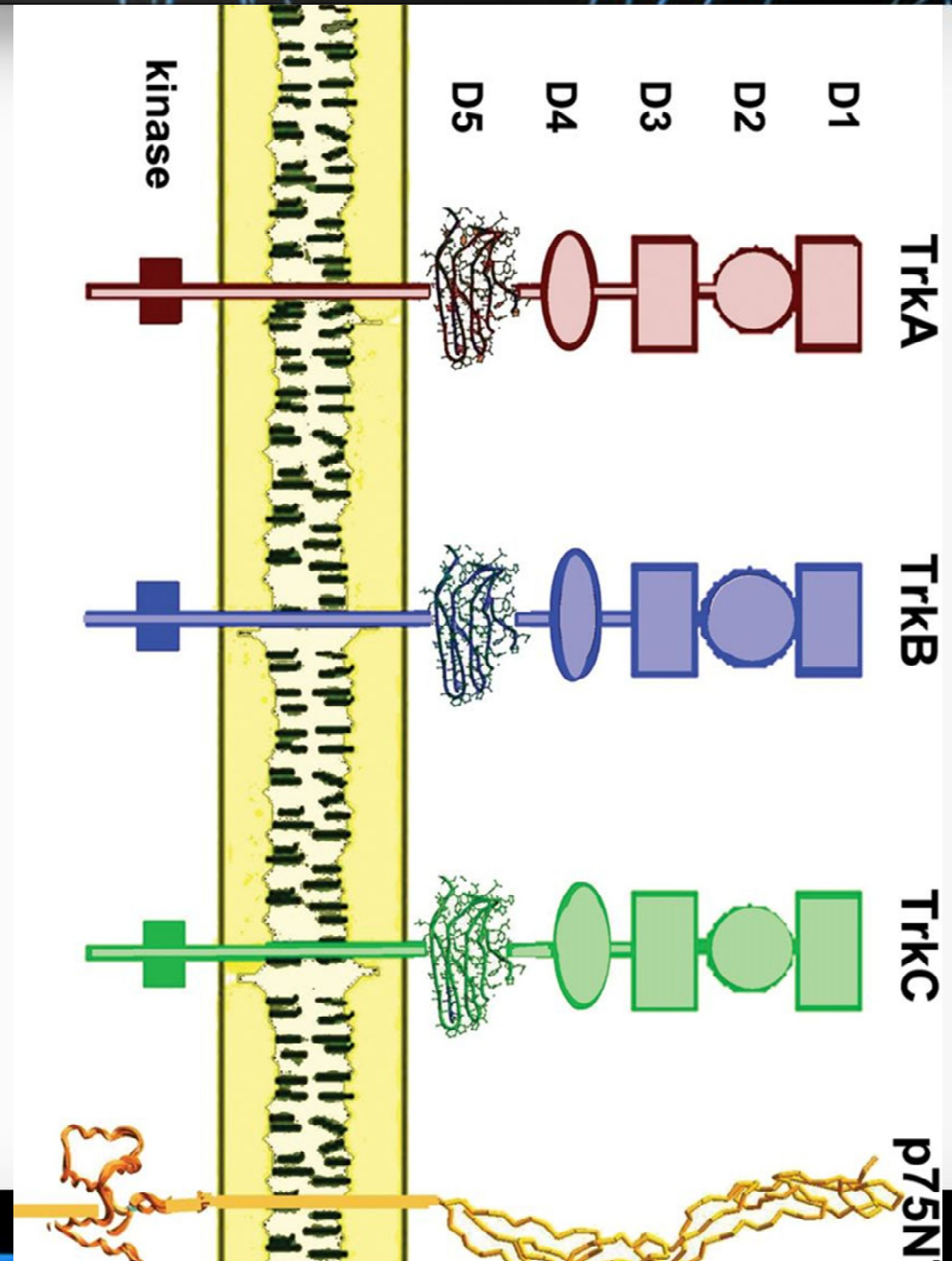
- **Familia Neurotrofinelor;**
 - factori de creștere a nervilor
 - factorul neurotrofic derivat Brain
 - Neurotrophins: NT-3, NT-4/5, NT-6
- **Citokine Neuropoietice (neurokines);**
 - ciliar familie factor neurotrofic
 - factor inhibitor al leucemiei și factorul de diferențiere colinergici
 - Cardiotrofina-1
 - oncostatin M
 - Creșterea activității factorului promotor - factor de necroză tumorală
- **Liganzii pentru familia receptorului factorului de creștere epidermal (p185erbB2, p160erbB3, p180erbB4);**
- **Neuregulinele;**
 - Neu factor de diferențiere sau heregulin
 - activitate de inducere a receptorului acetilcolină
 - factori de creștere gliale
- **Factori de creștere a fibroblastelor (FGF);**
- **Transformarea factori de creștere (TGF): (TGF-beta) ;**
 - linia de celule gliale factorul neurotrofic derivat (GDNF)
 - neurturină (omoloagă de glial factor neurotrofic linie de celule derivate)
 - persefină (identic cu factorul de celule gliale derivat din linia neurotrofinelor și neurturină)
 - Osteoqenice proteina-1 (OP-1)
 - proteinele morfogenetice osoase și a factorilor de creștere de diferențiere.
- **Factori de creștere insulin-like (IGF) ;**
- **Factorul de creștere derivat din trombocit (PDGF);**
- **Factor hepatocitar de creștere (HGF);**
- **Neurotransmițătorii și neuromodulators;**
- **Inhibitori serin proteazelor: proteaza nexina-1 ;**
- **Familia Arici de inducere proteine;**
- **Proteine implicate în formarea de sinapse :** agrină, laminina 2 și ARIA (activitate Ach de inducere);
- **Neuroimmunofilinele;**
- **Factorul derivat din pigmentul epitelial(PEDF);**
- **factorii neurotrofici dependenti de activitate ;**
 - dependente de activitatea protein neuroprotector (ADNP)
 - Neuritinica (factor neurotrofic indus de activitate)
- **Factorul de creștere angiogenetici**
- **Factorului de creștere vascular endotelial (VEGF);**
- **Factor cerebral de dopamină neurotrofic (CDNF) și factorul neurotrofic (Manf)** membri-derivate astrocite mezencefalici ale unei noi familii de factori neurotrofici conservate evolutiv;
- **Peptidele concepute după regiuni biologic active ale factorilor neurotrofici :**
 - Peptidul-6 (proiectat după CNTF)
 - Davunetide (derivat din ADNP)
- **Substanțe cu proprietăți de creștere a nervilor tip factor**
 - Ganglioziidele
 - Cerebrolysin.

Familia neurotrofinelor

Nerve growth factor

BDNF

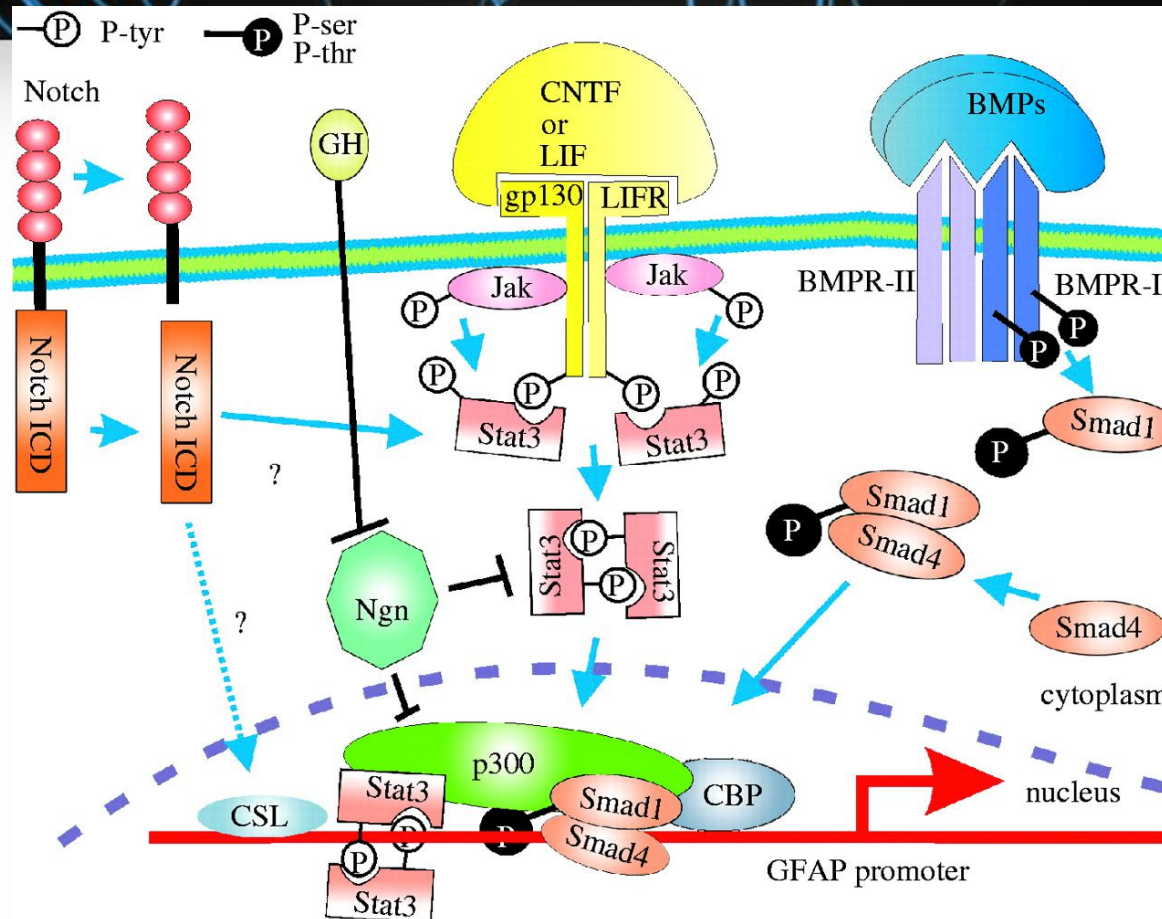
Neurotrofina-3



Care sunt factorii ce determină creșterea BDNF?

- 1) Activitatea fizică intensă (60-75% din max bpm) timp de 20-30 minute;
- 2) Postul intermitent sau restricția caloric;
- 3) Restricția dietei cu predominanță lipidică și glucidică;
- 4) Expunerea la soare (Vitamină D);
- 5) Suplimente alimentare de tipul : Curcumină, Omega-3, resveratrol;
- 6) Substanțe de tipul : SSRI, nootropice, cystamina; ampakine;
- 7) Apartenență socială; socializarea frecventă.

FAMILIA CNTF



neration (2016) 11:50

Molecular Neurodegeneration

Neurochem Res. 2001 Jan;26(1):51-8.

Expression of mRNAs for ciliary neurotrophic factor (CNTF), leukemia inhibitory factor (LIF), interleukin-6 (IL-6), and their receptors (CNTFR alpha, LIFR beta, IL-6R alpha, and gp130) in human peripheral neuropathies.

Ito Y¹, Yamamoto M, Mitsuma N, Li M, Hattori N, Sobue G.

Author information

Abstract

The mRNA levels of neuropoietic cytokines, ciliary neurotrophic factor (CNTF), leukemia inhibitory factor (LIF), and interleukin-6 (IL-6), and

REVIEW

Open Access



Neurotrophic factor small-molecule mimetics mediated neuroregeneration and synaptic repair: emerging therapeutic modality for Alzheimer's disease

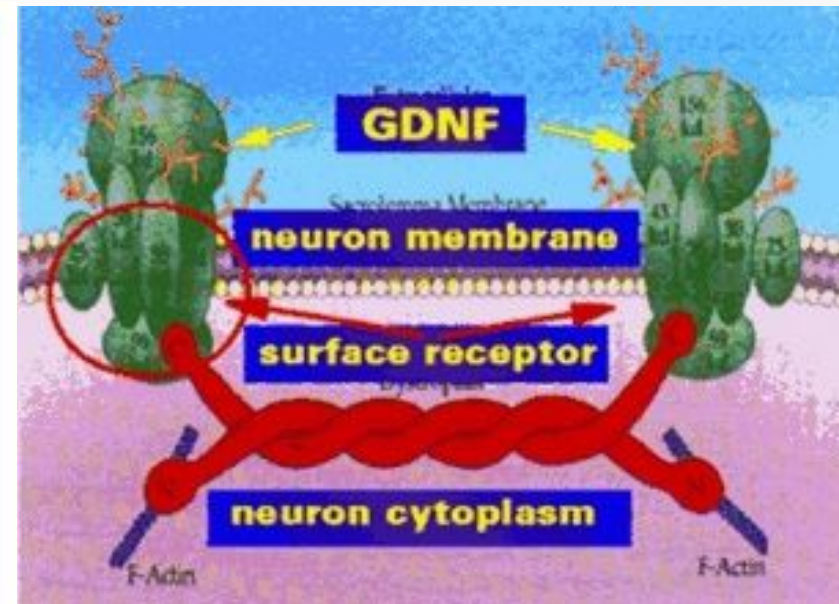
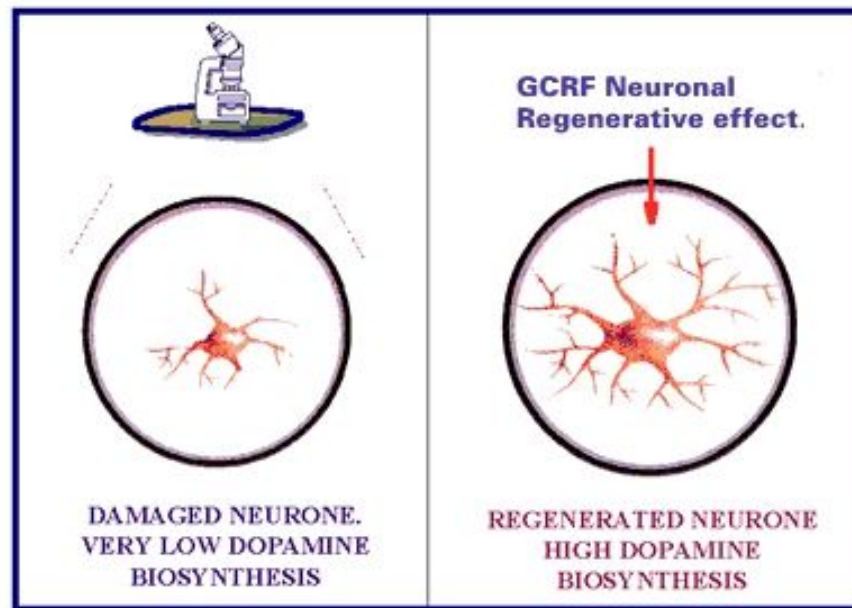
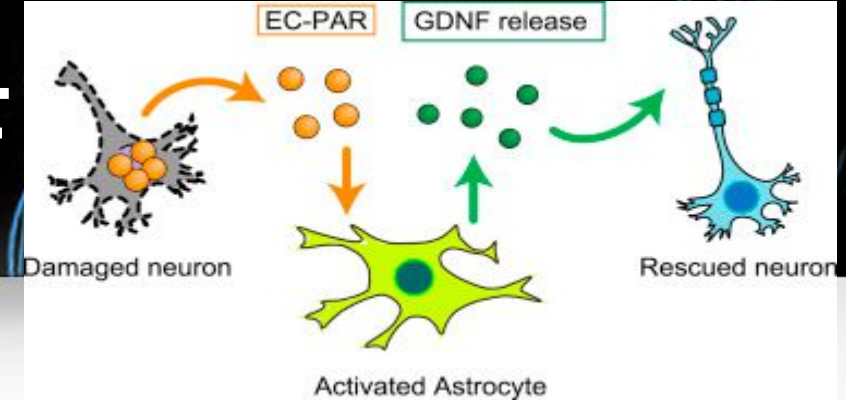
Syed Faraz Kazim^{1,2} and Khalid Iqbal^{1*}

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is an incurable and debilitating chronic progressive neurodegenerative disorder which is the leading cause of dementia worldwide. AD is a heterogeneous and multifactorial disorder, histopathologically characterized by the presence of amyloid β (A β) plaques and neurofibrillary tangles composed of A β peptides and abnormally hyperphosphorylated tau protein, respectively. Independent of the various etiopathogenic mechanisms, neurodegeneration is a final common outcome of AD neuropathology. Synaptic loss is a better correlate of cognitive impairment in AD than A β or tau pathologies. Thus a highly promising therapeutic strategy for AD is to

PARKINSON'S^{UK}
CHANGE ATTITUDES.
FIND A CURE.
JOIN US.

GDNF



ELSEVIER

Volume 484, Issue 2, 4 March 2017, Pages 385–389

Acta Neurochir Suppl. 2007;97(Pt 2):135-54.

GDNF delivery for Parkinson's disease.

Patel NK¹, Gill SS.

⊕ Author information

Abstract

The mainstays of Parkinson's disease (PD) treatment remain symptomatic, including initial dopamine replacement and subsequent deep brain stimulation, however, neither of these approaches is neuroprotective. Neurotrophic factors - proteins that activate cell signalling pathways regulating neuronal survival, differentiation, growth and regeneration - represent an alternative for treating dopaminergic neurons in PD but are difficult to administer clinically because they do not pass through the blood-brain barrier. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) has potent neurotrophic effects particularly but not exclusively on dopaminergic neurons; in animal models of PD, it has consistently demonstrated both neuroprotective and neuroregenerative effects when provided continuously, either by means of a viral vector or through

Extracellular poly(ADP-ribose) is a neurotrophic signal that upregulates glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) levels *in vitro* and *in vivo*

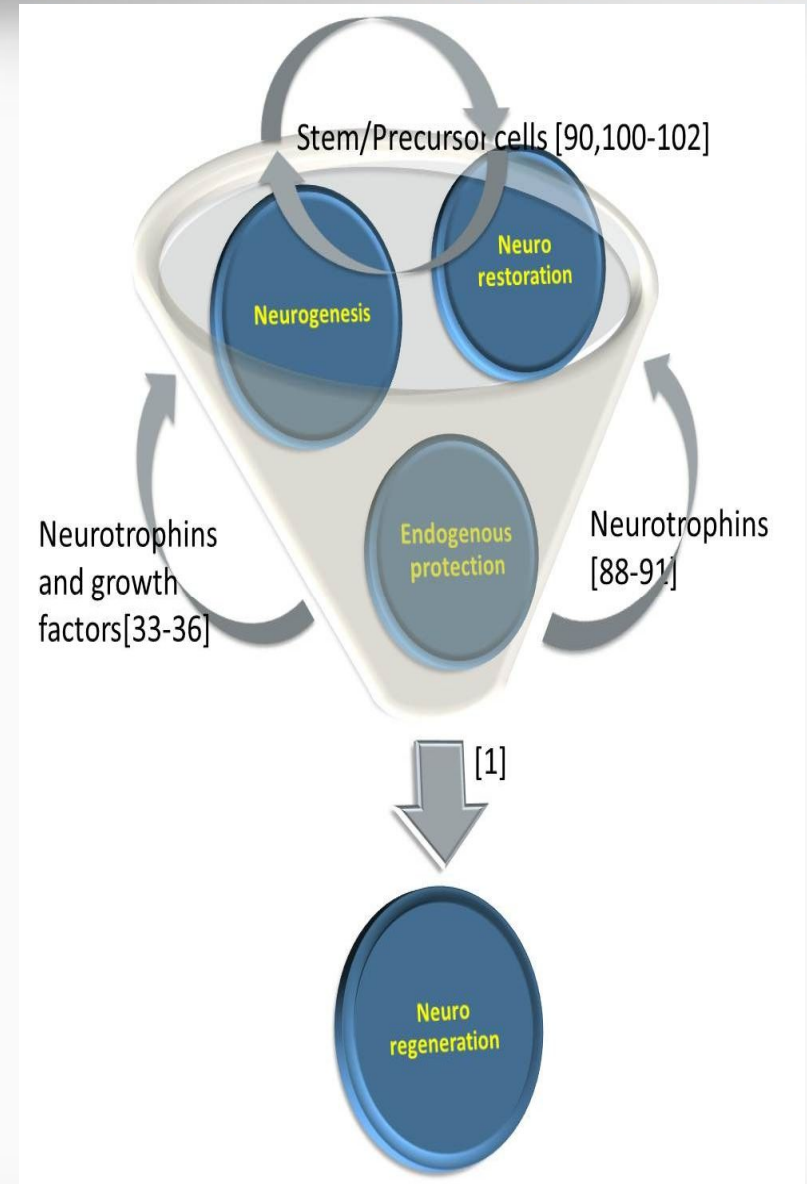
Hidemitsu Nakajima , Masanori Itakura, Keishi Sato, Sunao Nakamura, Yasu-Taka Azuma, Tadayoshi Takeuchi

⊕ Show more

<http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.129>

Get rights and content

Neuroregenerarea

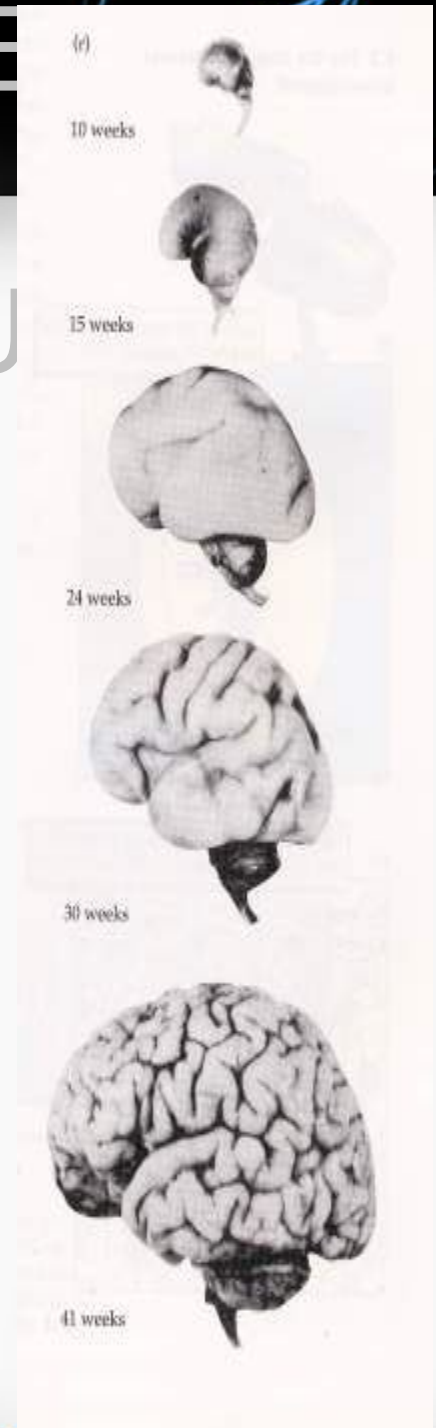


NEUROPLASTICITATE IN DEZVOLTAREA CREIERULUI

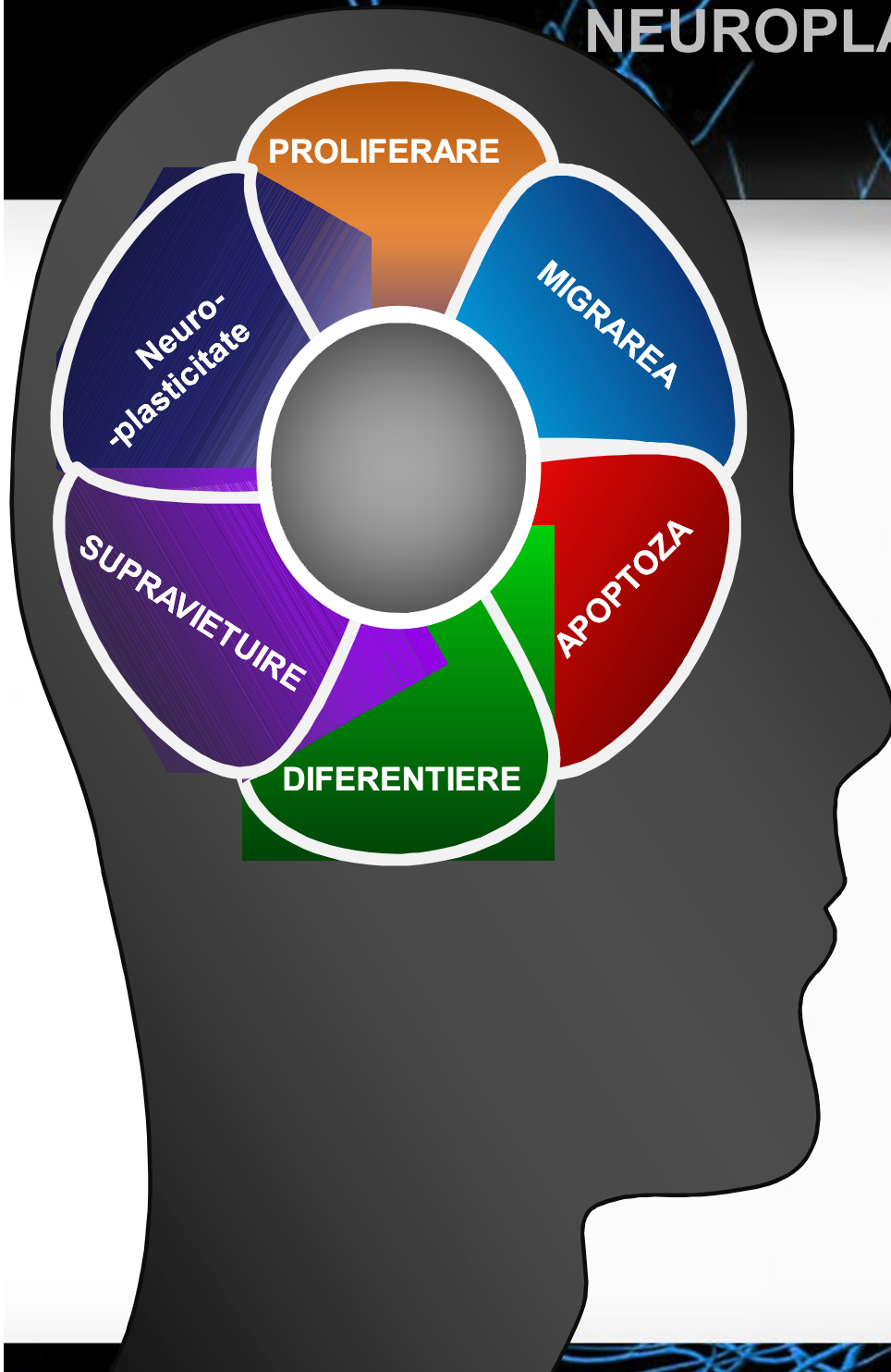
modificări anatomice și funcționale care apar în SNC, prin dezvoltarea unor noi circuite neuronale și a unor noi sinapse

COMPONENTA
FUNCTIONALA

COMPONENTA
STRUCTURALA



NEUROPLASTICITATEA MODULATA DE CATRE Factorii neurotrofici

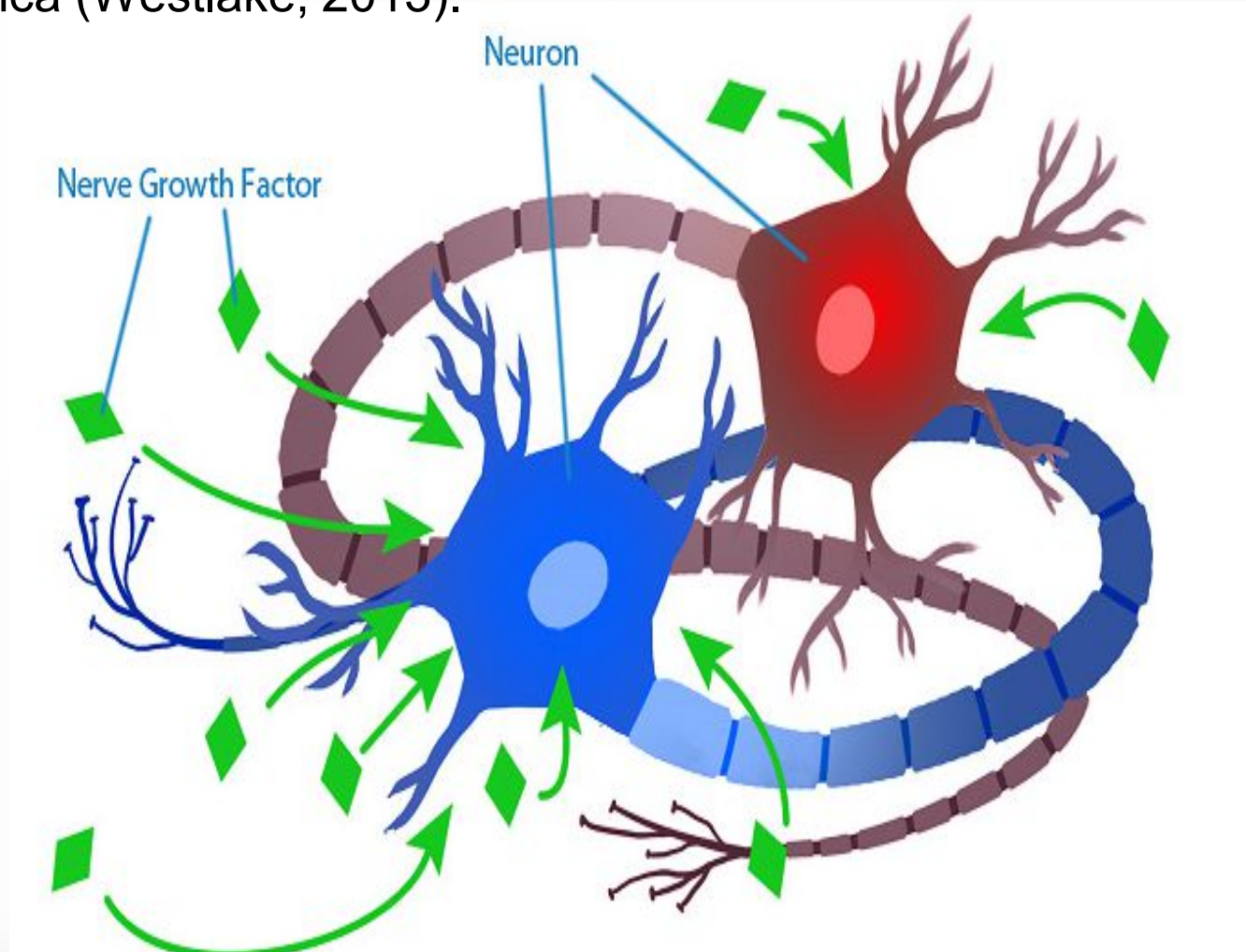


- Coordoneaza plasticitatea sinaptica -> rol cheie in procesul cognitive

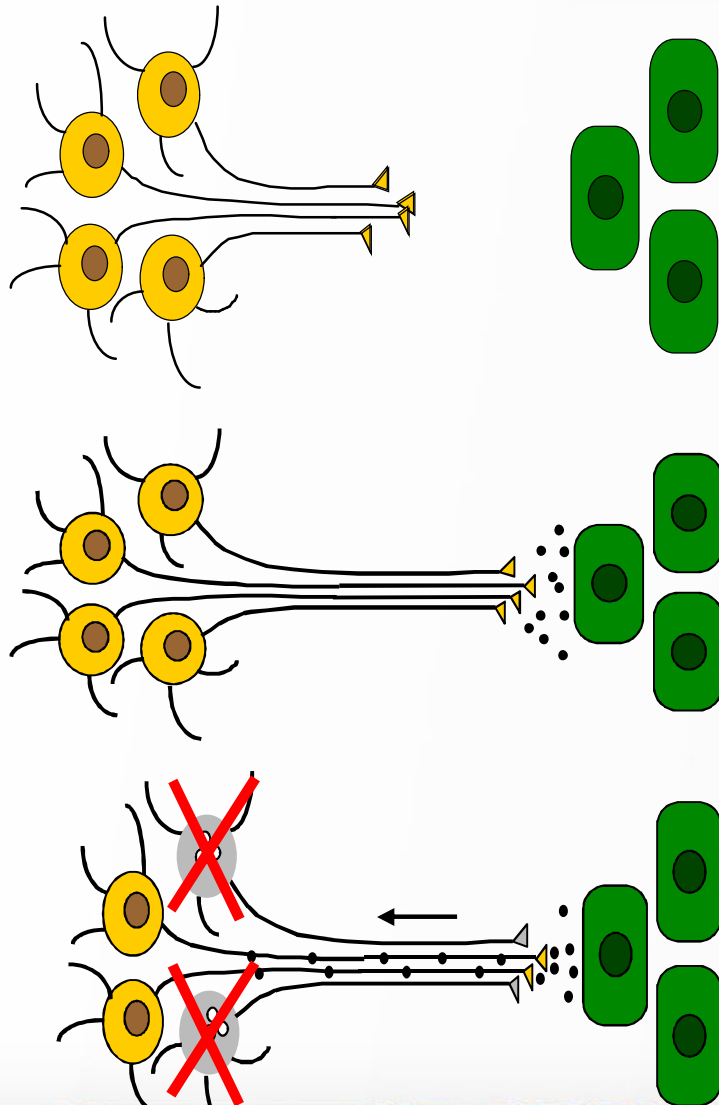
LEGEA Donald Hebb stă la temelia neuroplasticității: “Când un axon al celulei A este suficient de apropiat cât să stimuleze celula B și poate să facă acest lucru în mod repetat și persistent, atunci va determina modificări metabolice și axodendritice într-una sau în ambele celule, astfel încât eficacitatea celulei A va crește”.

Dinamica impactului NGF

Această lege se referă la faptul că eficiența transmiterii sinaptice crește o dată cu creșterea activității pe care o celulă presinaptică o exercită față de o celulă postsinaptică (Westlake, 2013).



TEORIA NEUROTROFICA



- ◆ In timpul dezvoltarii creierului, are loc o productie neuronală "in exces"
- ◆ Acesti neuroni "intra in competitie" pentru factorii neurotrofici produsi de catre diverse celule tinta, in timpul procesului de inervare embrionara
- ◆ Supravietuiesc doar cei mai competitivi neuroni care realizeaza cele mai bune conexiuni
- ◆ Eficacitatea supravietuirii neuronale depinde de cantitatea de factori neurotrofici produsi in cursul dezvoltarii
- ◆ Factorii neurotrofici se remarca fata de alti factori de crestere, prin proprietatile lor paradoxale: promoveaza atat supravietuirea si diferentierea celulelor, cat si apoptoza

Implicarea BDNF in patologia psihiatrica

- Cele mai studiate neurotrofine în tulburările psihiatrice sunt BDNF și GDF
- BDNF modulează supraviețuirea, diferențierea și plasticitatea neuronală, dar este implicat și în mecanismul adicției
- Niveluri reduse de BDNF au fost găsite în depresie, tulburarea bipolară, shizofrenie și tulburările obsesiv-compulsive
- BDNF nu este exprimat doar în plasticitatea sinaptica și în procesele de învățare, ci și în neuroadaptarea indusă de consumul repetat de psihostimulente

Bibliografie

- Corominas-Roso M., Roncero C, Daigre C et al. Changes in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during abstinence could be associated with relapse in cocaine-dependent patients. *Psychiatry Research* 2015;225:309-314.
- Factorii neurotrofici – Dafin Fior Muresanu
- Castren E, Antila H. Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. *Molecular Psychiatry* 2017; 00:1-11.
- Geisel O, Hellweg R, Muller C. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in alcohol-dependent patients receiving high-dose baclofen. *Psychiatry Research* 2016; 240:177-180.
- Xiao W, Ye F, Liu C et al. Cognitive impairment in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia: Relationships with serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2017;76: 163–168.
- Mercedes Perez-Rodriguez M, New A, Goldstein KE et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met genotype modulates amygdala habituation. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2017; 263:85–92.
- Mureșanu DF. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 257:38-43.