



ORIGINALIA

L. Milani

BDNF

BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR

- UNO STRAORDINARIO E POTENTE REGOLATORE MAESTRO DEL CERVELLO

*C'era un tempo, e che tempo era,
era un tempo dell'innocenza, un tempo della fiducia.
Tanto tempo fa, dev'essere.
Ho una fotografia.
Conserva i tuoi ricordi, sono tutto ciò che ti resta.*

– Paul Simon & Art Garfunkel. Bookends Theme, Columbia Records, 1968.

L'INCREDIBILE CASO DI HENRY MOLAISON – L'AMNESICO CHE NON DIMENTICHEREMO

Nel 1953, Henry G. Molaison, 27 anni, di Manchester, Connecticut (USA) fu sottoposto a vasta lobectomia temporale antero-mediale bilaterale, con ampia resezione dei 2/3 anteriori degli Ippocampi, delle Cortecce para-ippocampali ed entorinali, delle Cortecce piriformi e delle Amigdale (FIG. 1), nel tentativo di arrestare i suoi gravi ed ingravescenti attacchi epilettici tonico-clonici (15-20 al giorno) farmaco-resistenti che lo affliggevano dall'infanzia, probabilmente causati da un incidente stradale occorso all'età di 9 anni che aveva prodotto frattura cranica e commozione cerebrale.

– Cito, dall'inglese tradotto, il Dr. William B. Scoville, l'esperto neurochirurgo che lo aveva operato:

"(...) è stata svolta una resezione bilaterale dei lobi temporali mediali, avanzando posteriormente per una distanza di 8 cm dal punto centrale del bordo del lobo temporale, con il corno temporale a comporre il margine laterale della resezione".

Il neurochirurgo aveva già effettuato alcuni interventi di ablazione parziale di altre aree cerebrali in casi di Psicosi grave (al tempo erano definiti "interventi di Psicochirurgia") senza effetti collaterali degni di nota (Scoville, 1951).
– L'intervento su Henry Molaison aveva ottenuto un buon effetto sugli attacchi epilettici, notevolmente ridottisi in numero e durata, ma il paziente era diventato incapace di formare nuovi ricordi: ricordava solo pochissimi e sfu-



– **Henry G. Molaison (1926-2008).**
Fotografia scattata 2 anni prima del suo intervento di lobectomia temporale antero-mediale bilaterale.
– **Uno dei pazienti più studiati della Storia della Medicina.**

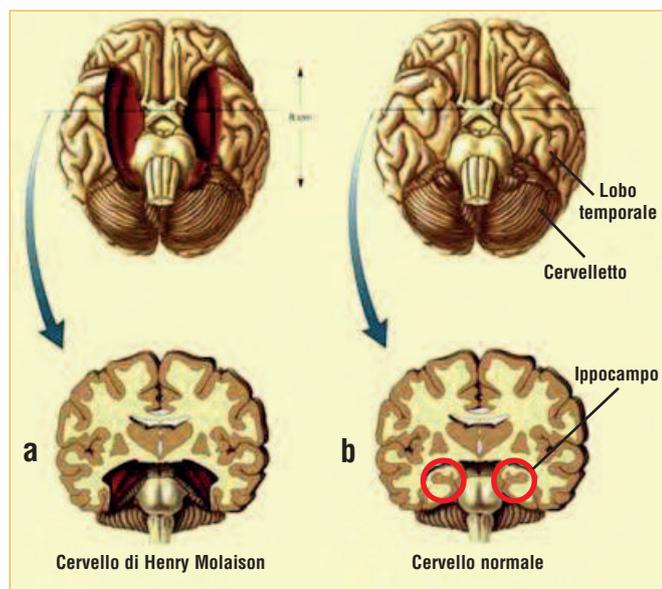


FIG. 1

a) Vasta ablazione dei $\frac{2}{3}$ anteriori dell’ippocampo, delle Corteccie para-ippocampali ed entorinali, delle Corteccie piriformi e delle Amigdale; b) Cervello normale.

Sopra: Norma inferiore dell’encefalo. Sotto: Sezione trasversa a livello del lobo temporale del cervello di Henry Molaison (a) e normale (b).

mati eventi concernenti la propria famiglia e la propria infanzia; tuttavia era in grado di suonare il pianoforte, andare in bicicletta e compiere gestualità anche complesse che il cervello trasmette alla muscolatura somatica grazie a schemi motori condizionati, “memorie motorie” che attualmente sono definite “intuitive”, che il paziente – tuttavia – non ricordava di aver appreso.

La Corteccia motoria, i Gangli della base ed il Cervelletto del paziente erano integri per cui le capacità motorie automatiche coordinate erano propriamente conservate.

La sua abilità di formulare la memoria procedurale rimase intatta.

– Nonostante i gravi problemi mnesici, il paziente evidenziava buone prestazioni nei test di intelligenza e capacità di linguaggio articolato, chiaramente indicativi di come alcune funzioni di memoria – *magazzino* a breve termine (max 1-2 minuti), vocabolario, fonemi, ecc. – non erano stati compromessi dall’intervento (Corkin, 2002; Smith & Kosslyn, 2007).

Prima del caso Molaison i neuroscienziati consideravano la memoria come “monolitica”: tutto il cervello era coinvolto nei processi di memorizzazione. Attualmente è riconosciuto come la memoria a breve termine si concretizza grazie a treni di impulsi elettrici veicolati dalla Corteccia all’Ippocampo senza lasciare traccia nel DNA delle cellule ippocampali.

– Se l’esperienza è emozionalmente rilevante o è ripetuta (*repetita iuvant*), l’informazione si stabilizza, **si imprime nel DNA delle cellule ippocampali** che rimandano alla Corteccia gli engrammi ormai registrati e permanenti nel tempo.

Si forma – così – la memoria a lungo termine.

Nell’incredibile caso di Henry Molaison, gli Ippocampi e le Corteccie limitrofe (FIG. 1, 2) erano stati/e parzialmente asportati/e, per cui il “suo” tempo si era fermato al 1° settembre 1953, data dell’intervento; dopo tale data... il nulla.

– A partire dal 1955, il paziente fu seguito costantemente per qualche ora al giorno dalla neuropsicologa Brenda Milner; ogni giorno – immancabilmente – Henry non ricordava di averla mai incontrata prima. Tendendole la mano – ogni giorno per tutti i tanti anni di osservazione – Henry si presentava: “Hi... I am Henry, nice to meet you, Ma’am” (Buongiorno, sono Henry, piacere di conoscerla, Signora).

Henry visse fino all’età di 82 anni, in un momento presente temporaneo, nel qui e in questo momento... sempre e solo per qualche secondo, in uno stato “perfetto” di *mindfulness*.

- Il passato prossimo non esisteva, il futuro non sarebbe mai stato ricordato; esisteva solo il passato remoto frammentato e – comunque – antecedente alla data del suo intervento.

– Nel 2014 il cervello di Molaison è stato oggetto di studi molto approfonditi e sofisticati (Annese et Al., 2014); è conservato c/o la *San Diego School of Medicine - Institute for Brain and Society - Brain Observatory*, San Diego, California (USA) (2401 sottilissime “fettine” fronto-occipitali; inter: 70 µm).

Da detti studi è emerso che la quantità di Tessuto cerebrale asportato era stata minore di quella al tempo dichiarata, ma... nel 1953 la RMN post-intervento non esisteva.

– Anche dopo la sua morte, i neuroscienziati continuano e continueranno ad imparare dall’“Amnesico che non dimenticheremo”, come da titolo di un articolo pubblicato sul *New York Times* il 4 Dicembre 2008 firmato da Benedict Carey.

Paradossalmente, l’uomo senza memoria è e sarà profondo ricordo per tutti i neuroscienziati, e non solo.

L’ERRORE DI BIZZOZERO E LE NEUROTROFINE

Secondo la classificazione formulata nel 1894 da Giulio Bizzozero (1846-1901) (Vigliani, 2002), le cellule di un organismo possono essere ripartite in 3 gruppi:

- 1) labili, che si reduplicano continuamente, come nelle mucose, epidermide ed endometrio (epiteli di rivestimento);
- 2) stabili, che normalmente non si reduplicano continuamente ma che sono in grado di entrare in mitosi rispondendo a necessità omeostatiche, come nei Tessuti ghiandolari o nel Fegato post-epatectomia;

3) **perenni**, altamente specializzate, incapaci di divisione cellulare, come le **cellule nervose**.

– Attualmente tale classificazione, in uso fino agli ultimi decenni del secolo scorso (Chiarugi & Bucciante, 1968), è stata radicalmente decostruita grazie alla scoperta del *Nerve Growth Factor* (NGF) (Levi-Montalcini & Hamburger, 1951).

– **NGF** è un Fattore Neurotrofico di natura peptidica coinvolto primariamente nella proliferazione, crescita, mantenimento e sopravvivenza di alcuni neuroni *target*.

- Le cellule perenni di Bizzozero... non esistono.

Al gruppo dei Fattori Neurotrofici **non** correlati a NGF appartengono: **1**) CNTF (*Ciliary NeuroTrophic Factor*); **2**) GDNF (*GliaI-cell-line Derived Neurotrophic Factor*); **3**) TGF α/β (*Trophic Growth Factor α/β*); **4**) FGFs (*Fibroblast Growth Factors*); **5**) EGF (*Epidermal Growth Factor*) e **6**) PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*).

– Nell'uomo, dopo NGF, sono state scoperte altre **3 neurotrofine (NT)**: **BDNF** (Barde *et Al.*, 1982), **NT3** (Maisonpierre *et Al.*, 1990) e **NT4** (NT4/5) (Hallbook *et Al.*, 1991), ciascuna con profilo distinto di effetti trofici su specifiche sottopopolazioni neuronali centrali e periferiche.

- In particolare BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) fu isolato per la prima volta da Yves-Alain Barde, Dave Edgard & Hans Thoenen nei laboratori del *Max-Planck Institut für Psychiatrie*, Sezione di Neurochimica di Monaco di Baviera.

Il gruppo di ricerca era coordinato dallo svizzero Prof. Thoenen.

– Cito, dall'inglese tradotto, parte della descrizione originale circa la scoperta di BDNF: "(...) riportiamo la purificazione dal cervello di maiale di un fattore che promuove la sopravvivenza e la crescita dei neuroni sensitivi di embrioni di pollo in coltura (...); approssimativamente 1 microgrammo di questo fattore è stato isolato da 1,5 kg di cervello di maiale (5 cervelli, NdA); questo fattore è il primo fattore neurotrofico purificato dopo il NGF (*Nerve Growth Factor*) dal quale è chiaramente distinguibile poiché possiede proprietà antigeniche e funzionali diverse".

Thoenen ha studiato i Fattori Neurotrofici lungo tutto l'arco di vita (Thoenen, 1995, 2000; Thoenen & Sendtner, 2002), "un uomo modesto le cui scoperte hanno profondamente inciso sulle moderne neuroscienze" (Iversen, 2013).

Un cervello umano dovrebbe contenerne mediamente **0,85 \approx microgrammi** (microgrammo = milionesimo di grammo).

- BDNF maturo è una proteina costituita da 119 aminoacidi, massa molare di 14 kDa \approx (13,2-15,19 kDa), punto isoe-

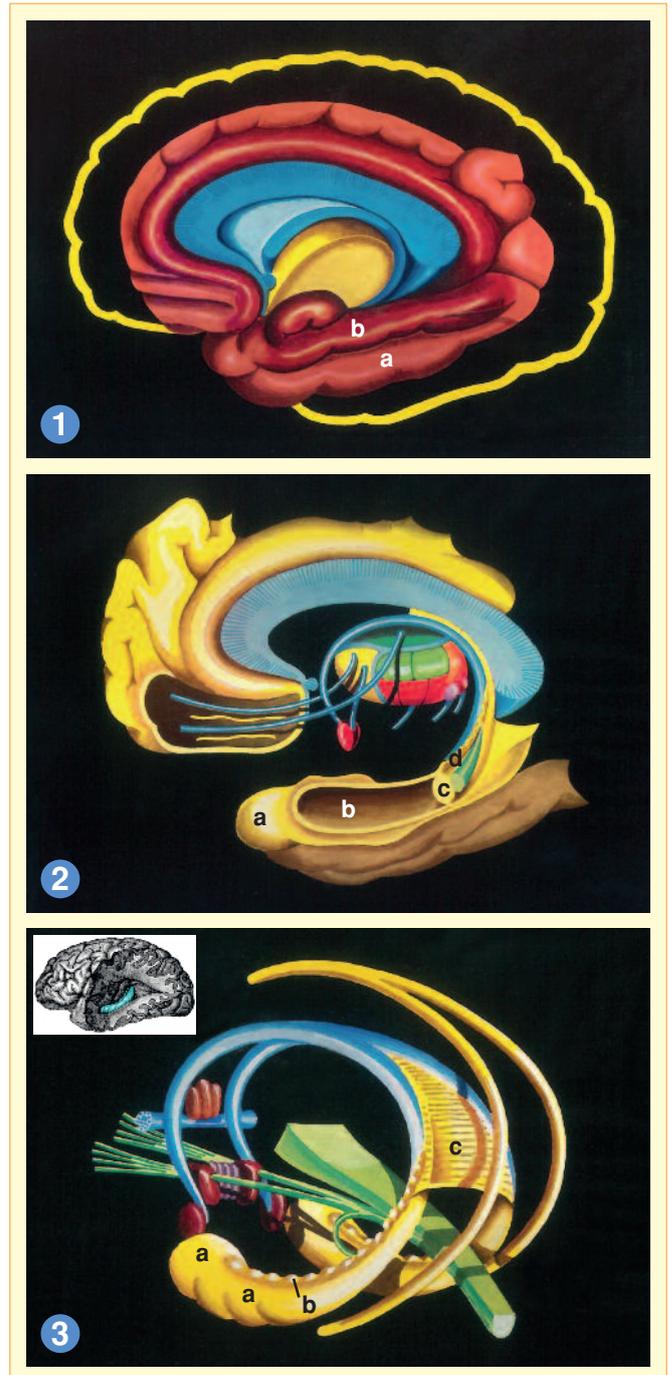


FIG. 2

L'Ippocampo è molto difficile da ben individuare in dissezione anatomica, poiché localizzato profondamente nel lobo temporale e per alcune difformità terminologiche tra le diverse Scuole anatomiche. Inoltre il suo decorso non segue l'asse maggiore del lobo temporale, bensì è inclinato dal basso verso l'alto e dall'esterno verso l'interno.

– Le 3 immagini permettono di visualizzare la sua corretta localizzazione.

- 1** Emi-encefalo sn: a) Giro temporale; b) Giro dell'Ippocampo;
- 2** Emi-encefalo sn: a) Lobo temporale, porzione anteriore; b) Spazio vuoto che alloggia la testa ed il corpo dell'Ippocampo; c) Ippocampo sezionato $\frac{2}{3}$ anteriori - $\frac{1}{3}$ posteriore (coda); d) Fimbria dell'Ippocampo;
- 3** a) Testa e corpo dell'Ippocampo; b) Fimbria dell'Ippocampo.

– Si noti che gli Ippocampi dei 2 emisferi si avvicinano alla Linea mediana e che, a livello delle loro code, sono appaiati; c) Tentorio dell'Ippocampo.

BDNF, una volta agganciato al proprio recettore principale TrkB, un dimero, avvia 3 PERCORSI distinti.

Da in alto, sinistra: nel 1° PERCORSO il concatenamento sequenziale di 5 complessi proteici (Shc, Grb2, Sos, GAB1, PI3K) stimola PIP2, fosfolipide componente le membrane cellulari, che – a propria volta – stimola un altro fosfolipide, PIP3.

Questo, attraverso l'intermediazione di PDK1 (Kinasi Fosfoinositide-dipendente) produce Akt, conosciuta anche come Proteina-Kinasi B.

Questa promuove sopravvivenza neuronale, crescita neuronale, neuroplasticità e memoria a breve termine (attività citoplasmatica).

Akt può entrare nel nucleo e modificare il DNA: in questo caso l'informazione si concretizza in memoria a lungo termine.

– Nel 2° PERCORSO, PIP2 intramembranario, stimolato da PLC γ , proteina agganciata al 2° braccio del dimero TrkB, stimola IP3, che libera Ca⁺⁺ e che produce CAMK (o MAMK), una Proteina-Kinasi dipendente da Ca⁺⁺/modulina che entra nel nucleo (vedi sopra per Akt).

– Il 3° PERCORSO prevede il concatenamento sequenziale dei primi 4 complessi proteici ad una serie di *promoter*, fino al raggiungimento di ERK (Kinasi extra cellulare regolata da segnale; anch'essa, entra nel nucleo per la modificazione del DNA).

• **NOTA:** in Tabella sono indicati 2 recettori TrkB solo per questioni espositive e grafiche.

Nella realtà i 3 PERCORSI avvengono simultaneamente dopo interazione di BDNF con i TrkB presenti sui neuroni che li espongono.

lettrico nel *range* 9-10 (Chao & Bothwell, 2002) e condivide il 50% delle sequenze aminoacidiche con le altre 3 NTs (Narhi *et Al.*, 1993; Marco Salazar, 2014) (FIG. 3).

– Tutte le 4 NTs umane condividono un gene ancestrale comune (Dos Santos *et Al.*, 2011; Covaceuszach *et Al.*, 2021).

BDNF è codificato dal gene BDNF che, nell'uomo, è localizzato nel cromosoma 11, banda p 13.

Il gene BDNF è costituito da 11 esoni (esone = porzione di gene che viene trascritta dalle RNAPolimerasi durante il processo di trascrizione) associati a 8 *promoter* funzionali + 1 esone che codifica per BDNF (Metsis *et Al.*, 1993; Timmusk *et Al.*, 1993).

– Il significato di questa complessa organizzazione trascrizionale è poco conosciuto; l'ipotesi più accreditata è che essa induca **stadi multipli** di **regolazione** attraverso l'uso di *promoter* alternativi, differente stabilità del RNA o differenti localizzazioni subcellulari sia del RNA, sia delle proteine.

– BDNF viene sintetizzato all'interno del reticolo endoplasmatico neuronale come complesso **PRE-PRO-BDNF** che, successivamente, migra nell'Apparato del Golgi ed in seguito nel sistema trans Golgi, sistema di maturazione rivolto verso la porzione interna della membrana cellulare.

La porzione PRE- (18 aminoacidi) subisce taglio proteolitico all'interno del reticolo endoplasmatico della cellula nervosa. BDNF maturo viene successivamente scisso dalla porzione

PRO- (112 aminoacidi) grazie all'azione di enzimi presenti sia nel comparto intracellulare, sia in quello extracellulare.

Se quest'ultima scissione non avviene, non si forma BDNF maturo, bensì solo il precursore PRO-BDNF ad attività biologica distinta rispetto alla NT matura (Lee *et Al.*, 2001), inducendo un effetto neurotossico, come nella Malattia di Alzheimer-Perusini (Chen *et Al.*, 2017; Fleitas *et Al.*, 2018).

Ciascuna NT si lega ad uno o più recettori Tropomiosina-Kinasi, membro/i della famiglia delle **Tirosina-Kinasi (TrKs)** (Patapoutian & Reichardt, 2001) che attivano una grande varietà di segnali intracellulari, tra cui – cruciale – la fosforilazione di AMP ciclico (Ji *et Al.*, 2005).

• In particolare, BDNF lega ed attiva, sia a livello pre-sinaptico sia post-sinaptico, 2 recettori transmembrana differenti: uno ad **alta affinità** [TrK (pronuncia: Trak) **B**], prima citato, l'altro appartenente alla superfamiglia TNF (*Tumor Necrosis Factor*), **p 75**, a **bassa affinità**.

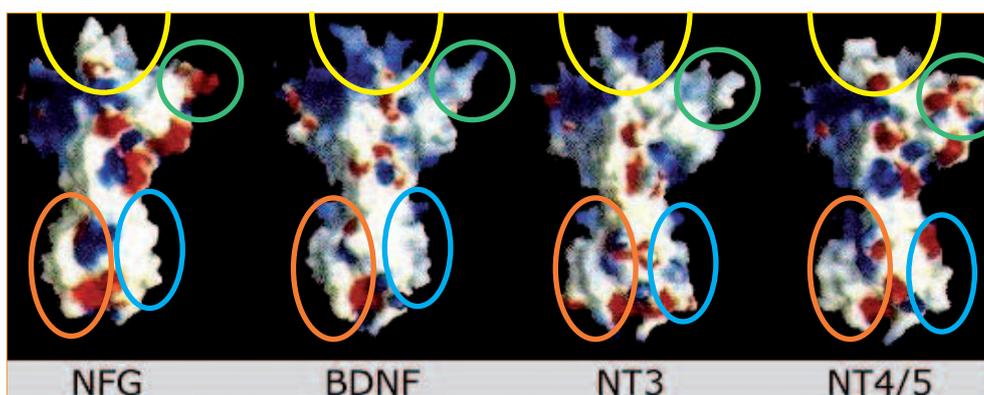
• Questi 2 recettori **non** evidenziano alcuna omologia, né dominio citoplasmatico, e portano all'attivazione di vie di segnale differenti. Probabilmente sono comparsi in tempi diversi in corso di evoluzione (Tettamanti *et Al.*, 2010).

Nel neurone presinaptico, BDNF è "impacchettato" in vescicole dense ed otticamente scure; attraverso il flusso assonico veloce, dal nucleo neuronale giunge al piatto terminale del neurone (*nerve plate*) (Conner *et Al.*, 1997).

FIG. 3

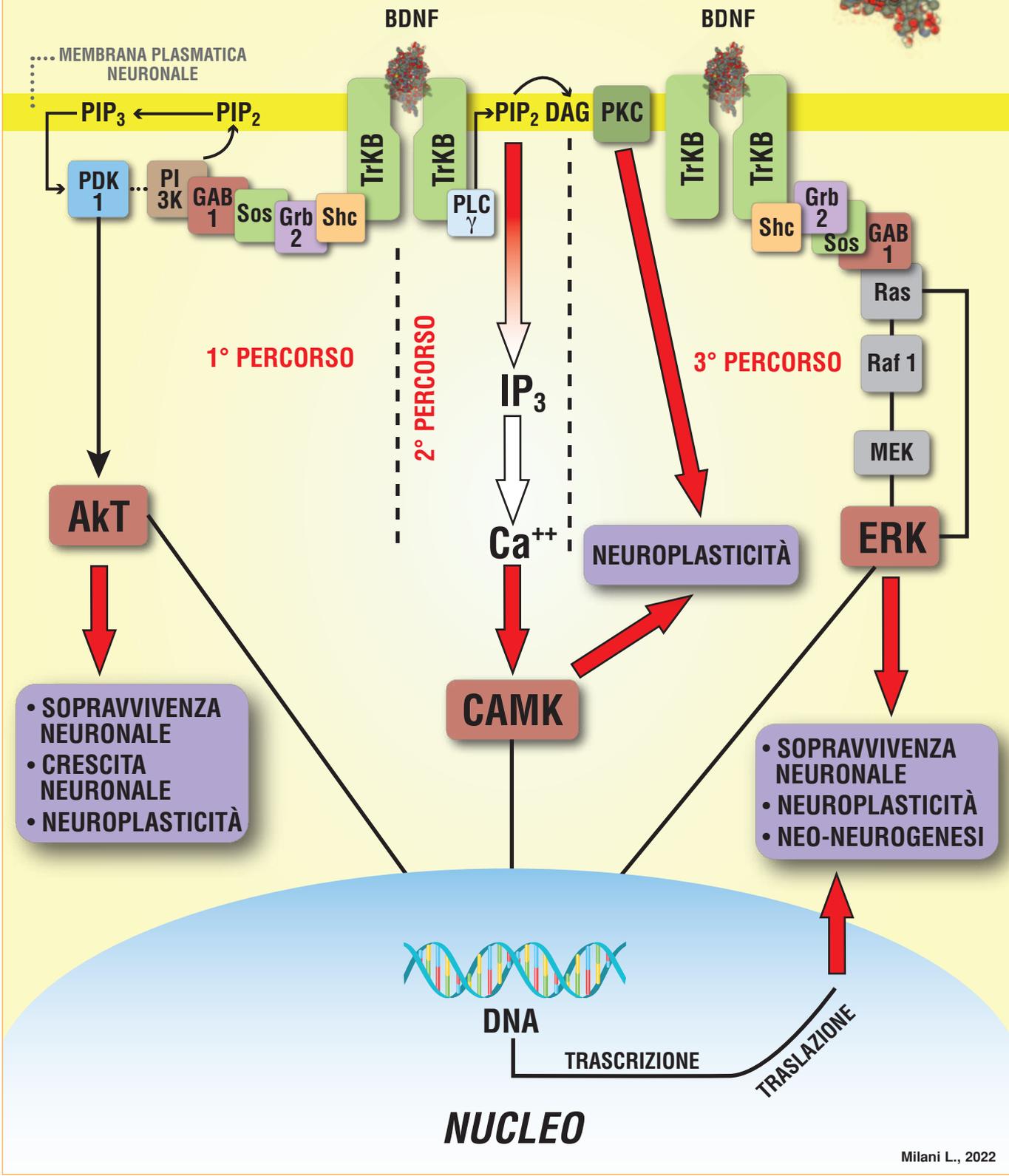
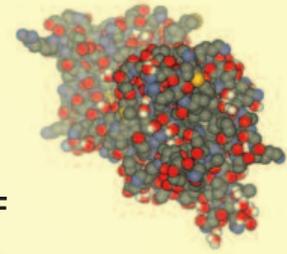
Le neurotrofine NGF, BDNF, NT3 e NT4/5, pur a struttura molecolare proteica simile, esibiscono importanti differenze morfologiche.

– Evidenziazioni dell'autore.



TAB. 1

PRE-	PRO-	BDNF
18 aa	112 aa	119 aa



Milani L., 2022

– Dopo l’arrivo dell’impulso elettrico (*spike*), BDNF si lega ai 2 recettori dell’elemento post-sinaptico prima menzionati e qui avvia – su TrKB – **3 percorsi** (*pathways*) con azioni a cascata distinte.

Il recettore TrKB è un recettore transmembrana con parte esterna corta e parte interna lunga ed è un dimero (Shen & Maruyama, 2012) (TAB. 1).

– **1° PERCORSO**: grazie a 8 passaggi [2 avvengono all’interno della membrana plasmatica neuronale (PIP2→PIP3)] si arriva alla formazione di **Akt**, conosciuta anche come Proteina-Kinasi B: questa induce sopravvivenza, crescita neuronale e neuroplasticità **sia** che permanga nel citoplasma, **sia** che entri nel nucleo e promuova la trascrizione → traslazione attraverso l’intervento del DNA.

– **2° PERCORSO**: grazie a 4 passaggi si sintetizza **CAMK** (Kinasi dipendente da Ca²⁺/modulina).

Questa entra direttamente nel nucleo e – da questo momento – opera come Akt del 1° Percorso, nel passaggio intra-nucleare.

– **3° PERCORSO**: grazie a 7 passaggi [i primi 4 sono identici a quelli del 1° Percorso (Shc, Grb₂, Sos e GAB1)] si sintetizza **ERK** (*Extracellular Signal-Regulated Kinase*).

Il concatenamento terminale di 3 proteine (Ras, Raf 1 e MEK), identico a quello che porta l’Insulina a cedere glucosio alle cellule, grazie al DNA, porta anch’esso agli stessi effetti del 1° Percorso, evidenziando – così – il classico fenomeno della ridondanza, come per le Citochine (Milani, 2007).

• **Sintesi:**

BDNF = sopravvivenza neuronale, crescita neuronale, neuroplasticità, neo-neurogenesi e prevenzione dell’apoptosi neuronale.

PECULIARITÀ DEL BDNF

- La sua attività sul recettore post-sinaptico dipende solo dalla depolarizzazione del neurone pre-sinaptico (Mowla et Al., 1999; Goggi et Al., 2003).
- Può essere trasferito *per se* da un neurone donatore ad uno ricevente (ruolo anche di neurotrasmettitore?) (Kohara et Al., 2001; Selvam, 2018).
- Eccita le sinapsi glutamergiche e deprime le sinapsi GABAergiche (da cui eccitazione) (Tanaka et Al., 1997).

– BDNF, negli Ippocampi e Cortecce limitrofe di Henry Molaison, era iperespresso in seguito all’incidente stradale subito, il che razionalizza le sue continue e gravi crisi epilettiche e giustifica le conseguenti lobectomie temporali antero-mediali, con escissione di parte di entrambi gli Ippocampi.

Delle 4 NTs conosciute, le azioni di BDNF sono state le più e le meglio caratterizzate.

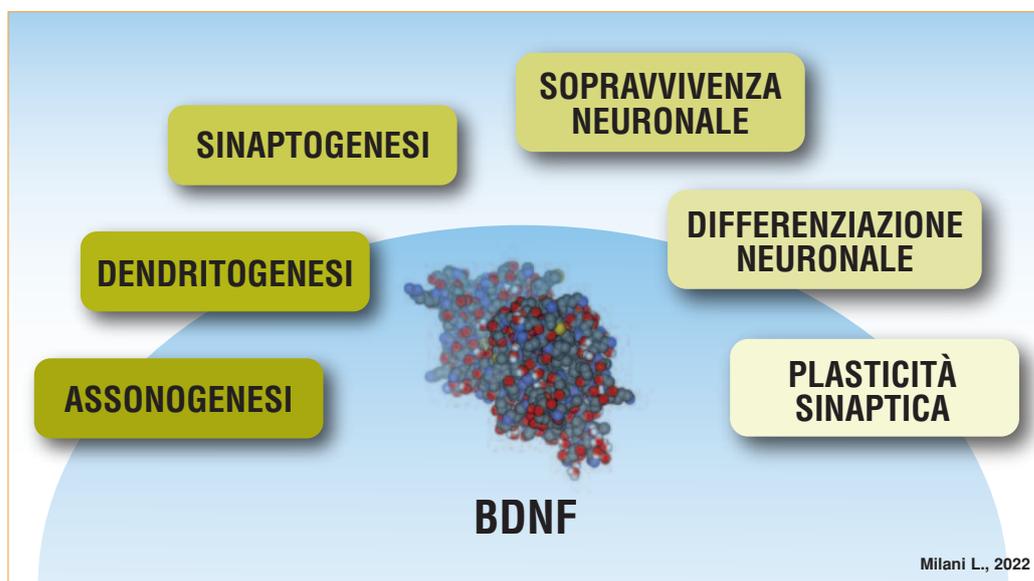
Dalla vasta letteratura medico-scientifica consultata, le attività biologiche **riconosciute a BDNF** sono: sopravvivenza neuronale, differenziazione neuronale, sinaptogenesi, plasticità sinaptica, incremento dell’arborizzazione dendritica e di nuovi assoni: un vero e proprio... straordinario e potente *regolatore maestro* del cervello, sia nella vita prenatale, sia in tutto il decorso di vita (TAB. 2).

Nel cervello, alti livelli di BDNF si reperiscono nella **Corteccia cerebrale** soprattutto **pre-frontale**, particolarmente sviluppata solo nell’uomo (Milani, 2018), nel Cervelletto, nei

TAB. 2

BDNF

– Principali attività biologiche.



Milani L., 2022

Gangli della base e – soprattutto – nell'**Ippocampo**, struttura appartenente al Cervello Limbico; al di fuori del cervello, nella retina, Rene, Cuore, Polmone, Pancreas, Prostata, muscolo scheletrico e saliva (Pruunsild *et al.*, 2007).

Nella Corteccia prefrontale... per il pensiero superiore (*high level thinking*), nel Cervelletto... per la postura, nei Gangli della base... per il controllo dei movimenti involontari extrapiramidali e nell'Ippocampo... per il consolidamento della memoria a lungo termine ed il controllo delle emozioni.

– Binomio Corteccia pre-frontale-Ippocampo... per l'apprendimento.

- Non poco per una proteina di soli 119 aminoacidi.

BDNF è sintetizzato in tutti i **Vertebrati** dal Carbonifero inferiore, 360-318 milioni di anni fa, ed è pressoché **identico** in **tutti i Mammiferi**, evidenziando uno straordinario successo nel corso di evoluzione (stabilità molecolare ed attività altamente performanti per l'integrazione con l'ambiente) (Götz *et al.*, 1992; Tettamanti *et al.*, 2010).

– Esistono – tuttavia – due fattori che compromettono le funzioni di BDNF; una sola sostituzione della Metionina al posto della Valina (BDNF val66met) lungo la sua sequenza aminoacidica è stata associata alla suscettibilità, incidenza e quadro clinico di alcuni disordini psichiatrici (Ansia, Depressione) e neurodegenerativi come Glaucoma, Sclerosi Multipla, Malattia di Alzheimer-Perusini, SLA, Malattia di Parkinson e Sindrome di Rett* (Egan *et al.*, 2003; Shen *et al.*, 2018).

Il polimorfismo (variante) BDNF val66met è presente nel **30%** ≈ della popolazione (fonte: Università degli Studi di Milano – La Statale Insalutenews 19 ottobre 2016) e non è associato a BDNF sierico (Terraciano *et al.*, 2013).

L'altro errore genetico è BDNF L21, associato a Sindrome da Ipoventilazione alveolare centrale congenita (Weese-Mayer *et al.*, 2002) ("Maledizione di Ondine"), rara malattia caratterizzata da grave difetto del controllo centrale della respirazione.

– Tali errori genetici sono stati evidenziati **solo** nell'uomo.

* **Sindrome di Rett**: Rara malattia dello sviluppo che interessa il SNC.

La malattia interessa quasi esclusivamente il genere femminile (le "Bambine dagli occhi belli") con prevalenza stimata di 1/9000 adolescenti.

– La Sindrome è caratterizzata da sviluppo apparentemente normale nei primi 5-20 mesi di vita ed – in seguito – dalla progressiva perdita delle funzioni motorie acquisite, movimenti stereotipati delle mani, incapacità di interagire e di socializzare e perdita dell'eloquio. In molte pazienti, all'età di 20-30 anni, subentrano scoliosi, disturbi del sonno e della respirazione e crisi epilettiche.

- Alcuni cambiamenti dei livelli di BDNF inducono Disturbi psichiatrici, Depressione, Disordini bipolari, Psicosi, Disordini alimentari, Disturbo da stress post-traumatico, Disturbi d'ansia, comportamento autolesivo e suicida.

Tra tutte le NTs è emerso che BDNF sia il maggiore *regolatore* per molti tipi neuronali come i neuroni sensitivi, le cellule ganglionari retiniche, i motoneuroni spinali, i neuroni colinergici ed alcuni *cluster* di neuroni dopaminergici.

BDNF è largamente distribuito nel SNC; la sua espressione è diminuita in molte malattie degenerative, come dimostrato in studi *post-mortem* nella Malattia di Alzheimer-Perusini (Phillips *et al.*, 1991; Hock *et al.*, 2000), Malattia di Parkinson (Mogi *et al.*, 1999; Phillips *et al.*, 1999), Malattia di Huntington (Ferrer *et al.*, 2000), così come nella Depressione maggiore (Lee & Kim, 2010), in cui BDNF aumenta dopo terapia antidepressiva (Shimizu *et al.*, 2003).

- Nei Mammiferi, durante il periodo di sviluppo intrauterino, molti neuroni vengono eliminati: una grossa percentuale di neuroni già formati (dal **20%** al **70%**) va incontro a degenerazione; questo accade per *regolare* il numero ottimale di neuroni nella vita adulta. Tale numero, tuttavia, subisce importanti variazioni nel corso di vita: all'età di 50 anni ≈ la **maggior parte** dei neuroni dell'Ippocampo sono sostituiti *ex novo* e si formano nuovi neuroni, con relative arborizzazioni dendritiche e sinapsi, per non perdere le memorie che i neuroni apoptotici avevano conservato come engrammi: il *regolatore maestro* di queste complesse funzioni è – soprattutto – BDNF. – Infatti, in modello animale di apprendimento e di memoria, la stimolazione elettrica dell'Ippocampo aumenta l'espressione di BDNF e di NGF (Patterson *et al.*, 1992; Castrén *et al.*, 1993; Bramham *et al.*, 1996).

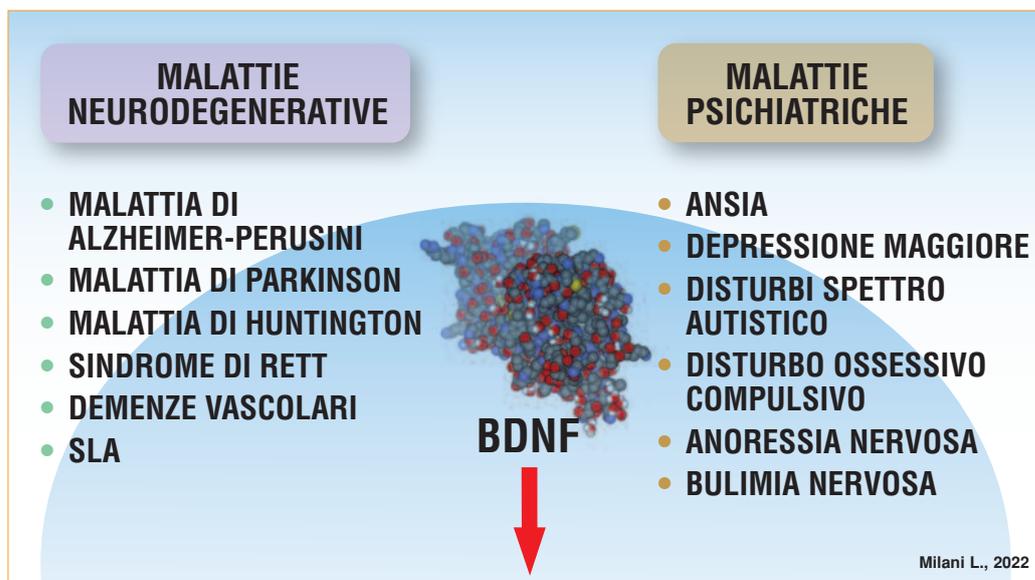
- Le funzioni cognitive ottimali sono dipendenti da una plasticità neuronale dinamica e operosa (Herndon *et al.*, 1997; Morrison & Hof, 1997; Gonzalez *et al.*, 2016), ma nel corso degli anni questa si incrina, soprattutto per perdita delle spine dendritiche (Morrison & Hof, 1997).

Tutto questo non occorre in tutto il cervello, bensì solo in alcune aree specifiche: nell'invecchiamento cerebrale, la perdita neuronale è un fenomeno localizzato ai neuroni **corticali, subcorticali** (Smith *et al.*, 2004) ed **ippocampali**, dove è espressa un'alta concentrazione di BDNF (Erickson *et al.*, 2010).

- ▶ Questo è il razionale del progressivo declino delle funzioni motorie volontarie e involontarie, dell'apprendimento, della memoria e del pensiero elaborativo-critico di molti anziani (Silhol *et al.*, 2008), nei quali si è avviato il passaggio da **neuro-infiammazione** a **neuro-degenerazione** (Milani, 2014,

TAB. 3

Una serie numerosa di Malattie neurodegenerative e psichiatriche trovano la loro insorgenza nella diminuzione di BDNF a livello cerebrale.



2016; Milani & Pelosi, 2016; Montenero & Milani 2019) e/o aterosclerosi/arteriosclerosi dei vasi cerebrali (Demenza vascolare).

- Il *primum movens* è l’Infiammazione Cronica Sistemica di Basso Grado. È questo l’“assassino silenzioso” da individuare e da neutralizzare, non altro.

BDNF

– TERAPIA NON FARMACOLOGICA

Ad oggi le terapie convenzionali disponibili per ridurre la coorte fenomenologica dell’invecchiamento cerebrale sono sia farmacologiche sia non farmacologiche; le prime mirano ad agire sui neurotrasmettitori, non garantiscono successo, presentano diversi effetti collaterali e sono costose (Uberti & Molinari, 2018).

Una serie di stimoli può influenzare l’espressione genica di BDNF:

- **Esercizi motori di resistenza** aumentano i tassi di BDNF del 200%-300% (Salfert et Al., 2010).
- **Esercizi motori di forza** [es. sollevamento di pesi ripetuto per 5-10 min/die (Neeper et Al., 1995)]. L’aumento di BDNF nel muscolo scheletrico è proporzionale all’intensità contrattile in aerobiosi per miglioramento del rapporto massa grassa/massa magra, favorito dal consumo per ossidazione degli Ac. grassi, e dal miglioramento del consumo energetico del glucosio (Mattheus et Al., 2009; Henry et Al., 2018).
- **Sonno profondo** (Eckert et Al., 2017).

– **Stimolazione luminosa:** aumento di BDNF nella Corteccia visiva (Castrén et Al., 1992).

– **Stimolazione osmotica:** aumento di BDNF nell’Ipotalamo (Castrén et Al., 1995; Dias et Al., 2003).

– **Meditazione, Yoga** (Cahn et Al., 2017), **Mindfulness** (Gomutbutra et Al., 2020).

– **Dieta ketogenica** (Vizuet et Al., 2013).

– **Digiuno intermittente** (Mattson et Al., 2020).

– **Alimenti:** Polifenoli (caffè, tè verde, cioccolato fondente, mirtilli) (Gravesteyn & Mensink, 2021).

– **Ac. grassi polinsaturi:** Omega 3, Omega 6 (Wu, 2004).

– **Probiotici** contenenti Bifidobatteri (Asse Intestino-Cervello) (Tian et Al., 2019).

- Evitare patostress, isolamento sociale, zuccheri raffinati ed etanolo: questi sono forti depressori la produzione di BDNF.

BDNF

– TERAPIA FARMACOLOGICA LOW DOSE

Un approccio terapeutico con BDNF potrebbe essere estremamente efficace per prevenire e curare le Malattie neurodegenerative (e non solo) (vedi sopra) che soffrono della carenza di questa cruciale NT.

Knusel *et Al.* (Aut. cit., 1992) dimostrarono che la somministrazione di BDNF ricombinante umano nei ventricoli cerebrali di ratto produce neuroprotezione dei neuroni colinergici danneggiati.

Similmente, nel 2001 (Chen *et Al.*, 2001) fu dimostrato nel gatto che iniezioni intravitreali di BDNF aumentavano la sopravvivenza delle cellule ganglionari retiniche dopo distruzione parziale del nervo ottico.

– Al tempo si riteneva che BDNF non fosse in grado di *passare* la **Barriera Emato-Encefalica (BEE)**, struttura funzionale interposta tra sangue e parenchima cerebrale in grado di regolare selettivamente il passaggio ematico al e dal cervello, proteggendolo – così – da intossicazioni e da avvelenamenti, per cui le sperimentazioni erano necessariamente disegnate con interventi *in loco* (es., come sopra riportato, nei ventricoli cerebrali e nel corpo vitreo), direttamente nel SNC.

– Lo stesso scopritore del BDNF manifestò scetticismo circa l'uso terapeutico razionale delle NTs (Thoenen & Sendtner, 2002).

- Tutto questo fino al **2010**, anno in cui Klein *et Al.* (2010) dimostrarono brillantemente che la concentrazione ematica di BDNF rifletteva quella all'interno del cervello: BDNF era in grado di *passare* la BEE.

– Tuttavia si ponevano problemi legati alla dose di somministrazione.

► Proprio in questo contesto la formulazione **BDNF low dose (4CH)** offre la corretta risoluzione.

Uberti & Molinari (Aut. cit., 2018; Molinari *et Al.*, 2020) dimostrano che **BDNF 4CH** (Guna Laboratori - Milano):

in vitro

– *passa* la barriera intestinale;

– *passa* la BEE, raggiungendo – così – il Tessuto cerebrale;

– attiva gli astrociti ed i neuroni, i 2 principali citotipi coinvolti nel processo di invecchiamento;

– attiva il suo principale recettore TrkB con reclutamento di MAPK [(*Mitogen-Activated-Protein-Kinase*) (definita anche come MAP = ERK, NdA)], una Kinasi che dirige le risposte cellulari verso svariati stimoli, come ad es. mitogeni, stress osmotico, citochine pro-infiammatorie, ecc. (Pearson *et Al.*, 2001).

in vivo

– dopo assunzione orale di BDNF 4CH, il medicinale arriva al cervello in **1 giorno** e raggiunge il picco in **2 giorni**;

– BDNF 4CH persiste nel cervello anche in assenza di trattamento poiché innesca i sistemi fisiologici endogeni che sostengono i processi anti-invecchiamento.

Gli Autori concludono che, cito: “*l'impiego di BDNF low dose offre numerosi vantaggi dovuti al fatto che questo preparato non presenta effetti collaterali o reazioni avverse, ca-*

ratteristiche che si rendono necessarie per poter permettere l'utilizzo senza la supervisione di uno specialista”.

Nel Paragrafo “BDNF – Terapia non farmacologica” (p. 10 - 1^a colonna) ho indicato – tra gli altri – anche il **sonno profondo**, gli **Ac. grassi Omega 3/6** e i **Bifidobatteri** come stimolanti l'espressione genica di BDNF.

– Conseguentemente, in tutti i pazienti che possono beneficiare dell'assunzione di **Guna-BDNF** (*Brain Derived Neurotrophic Factor* – ricombinante umano), **15-20 gocce x 2/die per via sublinguale x 4-6 mesi** (bambini < 6 anni di età: 10 gocce x 2/die per via sublinguale x 4-6 mesi), e sostanzialmente (**TAB. 3**):

1) pazienti affetti da malattie neurodegenerative (Demenze vascolari e non, Malattia di Alzheimer-Perusini, Malattia di Parkinson, Sclerosi multipla, Malattia di Huntington, Sindrome di Rett ed altre);

2) Pazienti affetti da malattie psichiatriche [Ansia (Malzac, 2002), Depressione maggiore, Depressione, Disturbi dello Spettro Autistico, Disturbo ossessivo-compulsivo, Anoressia nervosa, Bulimia nervosa ed altre (Supino, 2020; Melcarne, 2021)];

3) Disturbi specifici dell'apprendimento (Supino, 2019);

4) Pazienti affetti da Sarcopenia [BDNF interviene attivamente nella rigenerazione muscolare e nell'aumento dell'Ossidazione degli Ac. grassi; BDNF è prodotto direttamente anche nel muscolo striato, con funzione endocrina periferica (So *et Al.*, 2014; Delezie *et Al.*, 2019)];

5) Malattie cardiovascolari. BDNF promuove l'angiogenesi e controlla la sopravvivenza delle cellule endoteliali dell'adulto, delle cellule muscolari lisce vascolari e dei cardiomiociti;

6) Diabete tipo 2 (Krabbe *et Al.*, 2007; Meek *et Al.*, 2013; Davarpanah *et Al.*, 2021) ...

... il mio miglior consiglio è l'integrazione terapeutica, con o senza *overlapping* con farmaci convenzionali, con:

– **Guna-Melatonin**, 15-20 gtt x 2/die;

– **Omegaformula** – Omega 3-6-9 da seme micronizzato del frutto del Baobab, 3 cps masticabili/die durante o dopo i pasti principali;

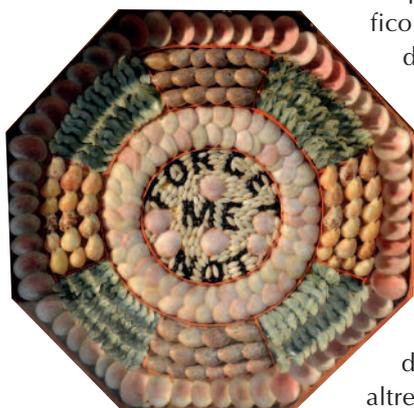
– **Proflora** (componente probiotica: Generi *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*), 1 bustina/die prima del pranzo.

Guna-BDNF è efficace – inoltre – anche nella Stanchezza mentale, nella Sindrome da Fatica cronica e nei Disturbi neurovegetativi da Long-COVID (*Brain fog post COVID-19* = annebbiamento mentale post COVID-19 = neuro-COVID).

HI... I AM HENRY, NICE TO MEET YOU, MA'AM

In tutto il mondo gli uomini vivono sempre più a lungo ed apparentemente più in salute rispetto solo a qualche decennio fa.

Tutto questo – tuttavia – deve necessariamente fare i conti con la biologia di fondo di ciascuno, con la “sua” anamnesi, con i “suoi” processi fisiologici e patologici d’invecchiamento, con la “sua” programmazione genetica [orologio mitotico (Ehrensstein, 1998; Fossel, 2018)], con il “suo” stile di vita e tutti quei tanti e non sempre individuabili fattori che concorrono a rendere – per molti – la vecchiaia difficoltosa, sempre più dipendente da terze persone.



– Dare anni alla vita non equivale a dare vita agli anni.

Le Malattie neurodegenerative e – soprattutto – tra queste la Malattia di Alzheimer-Perusini e le altre forme di Demenza con perdita progressiva di memoria, di

pensiero elaborato e di comportamento finalizzato impattano negativamente sulle funzioni apprese e nelle attività quotidiane (problemi emozionali, difficoltà semantiche e lessicali, perdita di memoria, abbattimento delle motivazioni).

– Tutto questo corteo dipende dalla progressiva atrofia delle aree corticali e sottocorticali che sottendono la fattualità di tali comportamenti (neuro-invecchiamento incluso).

• Queste aree cerebrali, arrivate all’uomo – *cadeau* dell’evoluzione –, questi 4 cervelli (Milani, 2018) sono “orchestrati” da BDNF che “non sposa il soma in quanto tale; poggia su quello ed è da quella posizione che può mettere insieme i prodotti meno perfezionati della corporeità, volgendoli in *Regolazione*” (Turco & Turco, 2019).

– È BDNF “invecchiato” e impoverito che avvizzisce l’Ippocampo e le Cortecce che “parlano” con esso (e...viceversa); sono la Lipofucsina, la Neuromelanina, i Corpi di Lewy e di Hirano, la Sostanza β-amiloide e le Proteine Tau che interrompono i fili della neurotrasmissione.

Ed è così che... “*un vecchio e un bambino si preser per mano, e andarono insieme incontro alla sera; la polvere rossa si alzava lontano e il sole brillava di luce non vera*” (Guccini, 1972).

– BDNF 4CH apre nuovi scenari, nuove concrete speranze, dà linfa alla vita che invecchia, dà respiro al destino, toglie forze al... “*Hi, I am Henry, nice to meet you, Ma’am*”. ■

Dedico questo elaborato *in memoriam* della cara amica Dr.ssa Marlowe Elizabeth Reynolds di Berwyn - Chicago, recentemente scomparsa.
– Marly... “*this goes for you*”.

Bibliografia

- A** – Annese J. *et al.* – Postmortem examination of patient H.M.’s brain derived on histological sectioning and digital 3D reconstruction. *Nat Commun* 5, 3122 (2014).
- B** – Barde Y.A. *et al.* – Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO journal* 1(5), 549-553, 1982.
- Bramham C.R. *et al.* – Unilateral LTP triggers bilateral increases in hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA expression in behaving rats: evidence for interhemispheric communication. *J Comp Neurol*, 1996; 368; 371-382.
- C** – Cahn B.R. *et al.* – Yoga, Meditation and Mind-Body Health: Increased BDNF, Cortisol Awakening Response, and Altered Inflammatory Marker Expression after a 3-Month Yoga and Meditation Retreat. *Front Hum Neurosci*, 2017; 11: 315.
- Castrén E. *et al.* – Light regulates expression of BDNF mRNA in rat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89: 9444-9448.
- Castrén E. *et al.* – The induction of LTP increases BDNF and NGF mRNA but decreases NT-3 mRNA in the dentate gyrus. *Neuroreport*, 1993; 4: 895-898.
- Castrén E. *et al.* – BDNF messenger RNA is expressed in the septum, hypothalamus and in adrenergic brain stem nuclei of adult brain and is decreased by osmotic stimulation in the paraventricular nucleus. *Neuroscience*, vol. 64, Issue 1. 1995; 71-80.
- Chao M.V. & Bothwell M. – Neurotrophins: to cleave or not to cleave. *Neuron*. 2002; 33: 9-12.
- Chen H. *et al.* – BDNF enhances retinal ganglion cell survival in cats with optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42: 966-974.
- Chen J. *et al.* – ProBDNF Accelerates Brain Amyloid-β Deposition and Learning and Memory Impairment in APPswePS1de9 Transgenic Mice. *J. Alzheimer Dis*, 2017; 59(3): 941-949.
- Chiarugi G. & Buccianto L. – Istituzioni di anatomia dell’uomo. Decima Ed. Tomo 1°. Casa Editrice Dr. Francesco Vallardi, 1968.
- Conner J.M. *et al.* – Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport. *J Neurosci*. 1997; 17: 2295-2313.
- Corkin S. – What’s new with the amnesic patients H.M.? *Nature Reviews. Neuroscience*, 2002, 3: 153-160.
- Covaceuszach S. *et al.* – A combined evolutionary and structural approach to disclose the primary structural determinants essential for neurotrophins biological functions. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, Vol. 19, 2021; 2891-2904.
- D** – Davarpanah M. *et al.* – A systematic review and meta-analysis of association between brain-derived neurotrophic factor and type 2 diabetes and glycemic profile. *Sci Rep* 11, 13773 (2021).
- Delezie J. *et al.* – BDNF is a mediator of glycolytic fiber-type specifications in mouse skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 2019; 116(32): 16111-16120.
- Dias B.G. *et al.* – Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatment in the adult rat brain. *Neuropharmacology* 2003; 45: 553-568.
- Dos Santos A. *et al.* – Emergences and evolution of the glycoprotein hormone and neurotrophin gene families in Vertebrates. *BMC Evol Biol* 11, 332 (2011).
- E** – Eckert A. *et al.* – The link between sleep, stress and BDNF. *European Psychiatry*, vol 41, Supplement, April 2017, Page S282.

- Egan M.F. *et al.* – The BDNF val66met polymorphism affects activity dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112, 4531-4540; **2003**.
- Ehnenstein D. – Immortality gene discovered. *Science* 279: 177; **1998**.
- Erickson K.I. *et al.* – Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *Journ. Neurosci.*, **2010**, 30(15), 5368-537.
- F** –Ferrer I. *et al.* – BDNF in Huntington disease. *Brain Res*, **2000**, 866:257-261.
- Fleitas C. *et al.* – proBDNF is modified by advanced glycation end products in Alzheimer's disease and causes neural apoptosis by inducing p75 neurotrophin receptor processing. *Mol Brain* 11, 68 (**2018**).
- Fossel M. – Telomerase and the aging cell: implications for human health. *JAMA* 279(21): 1732-1735; **2018**.
- G** –Goggi J. *et al.* – The control of [125I] BDNF release from striatal rats brain slices. *Brain Res*. **2003**; 967: 201-209.
- Gomutbutra P. *et al.* – The Effect of Mindfulness-Based Intervention on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Front Psychol*, **2020**; 11: 2209.
- Gonzalez A. *et al.* – Cellular and molecular mechanisms regulating neural growth by BDNF. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 73(10), 612-628; **2016**.
- Götz *et al.* – BDNF is more highly conserved in structure and function than NGF during vertebrate evolution. *Journal of Neurochemistry*, **1992**; 432-443.
- Gravestéijn E. & Mensink R.P. – Effects of nutritional interventions on BDNF concentration in humans: a systematic review. *Nutritional Neuroscience*. **2021** Jan 10;1-12. doi: 10.1080/1028415X.2020.1865758.
- Guccini F. – Radici; EMI Italiana, 3C064-17825; **1972**.
- H** –Hallbook F. *et al.* – Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. *Neuron*. 1991; 6: 845-858.
- Henry H. *et al.* – A systematic review of myokines and metabolic regulation. *Apunts Med Esports*, **2018**; 53(200): 155-162.
- Herndon J. *et al.* – Patterns of cognitive decline in early advanced and oldest of the old aged Rhesus monkeys. *Behav Res*. 87, 25; **1997**.
- Hock C. *et al.* – Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor or an increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas. *Arch Neurol*, **2000**, (6),57: 846-851.
- I** –Iversen L.L. – Hans Thoenen: A modest man whose discoveries had a lasting impact on modern neuroscience. <https://www.pnas.org/content/110/1/4>.
- J** –Ji Y. *et al.* – Cyclic AMP controls BDNF-induced TrkB phosphorylation and dendritic spine formation in mature hippocampal neurons. *Nat Neurosci*. **2005** Feb, 8(2): 164-72.
- K** –Klein A.B. *et al.* – Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **2010**, 14, 347-357.
- Knusel B. *et al.* – BDNF administration protects basal forebrain cholinergic but not nigral dopaminergic neurons from degenerative changes after axotomy in the adult rat brain. *J Neurosci*, **1992**, 12: 4391-4402.
- Kohara K. *et al.* – Activity-dependent transfer of BDNF to postsynaptic neurons. *Science*. **2001**; 291: 2419-2423.
- Krabbe K.S. *et al.* – Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, **2007** Feb 50(2): 431-8.
- L** –Lee B.-H. & Kim Y.-K. – The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in the antidepressant treatment. *Psychiatry Investigation* 7(4), 231-5; **2010**.
- Lee F.S. *et al.* – The uniqueness of being a neurotrophin receptor. *Curr Opin Neurobiol*, **2001**; 281-286.
- Levi-Montalcini R. & Hamburger V. – Selective growth-stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool*. **1951**; 116: 321-361.
- M** –Maisonpierre P.C. *et al.* – Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*, **1990**; 247: 1446-1451.
- Malzac J. – I fattori di crescita omeopatizzati nella terapia dell'Ansia e della Depressione. *La Med. Biol.*, **2002**/4; 31-40.
- Marco Salazar P. – The role of neurotrophins and neurotrophins receptors in the pathogenesis of neurodegeneration and neuroregeneration. Doctorat i Sanitat Animals. Facultat de Veterinaria. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, 30 Setembre de **2014**.
- Mattheus V.B. *et al.* – BDNF is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* **2009** Jul; 52(7): 1409-18.
- Mattson M.P. *et al.* – Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*. **2020** Aug; 21(8): 445.
- Meek T.H. *et al.* – BDNF Action in the Brain Attenuates Diabetic Hyperglycemia via Insulin-Independent Inhibition of Hepatic Glucose Production *Diabetes*. **2013** May; 62(5): 1512-1518.
- Melcarne R. – Emozioni, stress e depressione: la PNEI in Medicina, Psichiatria e Psicopatologia. Indicazioni per la terapia psicofarmacologica, *low dose* e *overlapping* terapeutico. *La Med. Biol.*, **2021**/4; 45-55.
- Metsis M. *et al.* – Differential usage of multiple brain-derived neurotrophic factor promoters in the rat brain following neural activation. *Proc NctI Acad Sci USA*, **1993**; 90: 8802-8806.
- Milani L. – I motori-messaggeri dell'infiammazione in Medicina Fisiologica di Regolazione. Nuove idee e medicinali innovativi. *La Med. Biol.*, **2007**/4; 41-52.
- Milani L. – Dall'infiammazione cronica *low-grade* all'infiammazione acuta. La cronobiologia del processo infiammatorio. *La Med. Biol.*, **2014**/4; 3-15.
- Milani L. – Dalla Neuroinfiammazione alla Neurodegenerazione. Recenti evidenze decostruiscono i dogmi delle Neuroscienze. Prima Parte. Neuro-immunopatologia e terapia convenzionale. *La Med. Biol.*, **2016**/1; 3-15.
- Milani L. – La P di PNEI. Il sistema della ricompensa ed i 4 cervelli dell'uomo. Prima parte. Un'eredità inaspettata. *La Med. Biol.*, **2018**/1; 3-14.
- Milani L. & Pelosi E. – Dalla Neuroinfiammazione alla Neurodegenerazione. Recenti evidenze decostruiscono lo stile di vita pro-infiammatorio. Seconda Parte. Neuro-immunopatologia e terapia *low dose*, nutraceutica fisiologica di regolazione ed alimentare. *La Med. Biol.*, **2016**/2; 3-16.
- Mogi M. *et al.* – BDNF and NGF concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* **1999** Jul 23: 270(1): 45-8.
- Molinari C. *et al.* – The role of BDNF on Aging-Modulation Markers. *Brain Sci*. **2020**, 10(5), 285; doi: 10.3390/brainsci10050285.
- Montenero P. & Milani L. – La Malattia di Alois Alzheimer e Gaetano Perusini. La parte emersa di un gigantesco iceberg. *La Med. Biol.*, **2019**/4; 3-16.
- Morrison J.H. & Hof. P.R. – Life and death of neurons in the aging brain. *Nature*, 278, 412; **1997**.
- Mowla S.J. *et al.* – Differential sorting of NGF and BDNF in hippocampal neurons. *J Neurosci*. **1999**; 19: 2069-2080.
- N** –Neeper S.A. *et al.* – Exercise and brain neurotrophins. *Nature*, **1995**; 373: 109.
- Narhi L.O. *et al.* – Comparison of the Biophysical Characteristics of Human Brain-derived Neurotrophic Factor, Neurotrophin-3, and Nerve Growth Factor. *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 268, 18, 13309-13317, **1993**.
- P** –Patapoutian A. & Reichardt L.F. – Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol*, **2001**; 11: 272-280.
- Patterson S.L. *et al.* – Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increase in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron*, **1992**; 9: 1081-1088.
- Pearson G. *et al.* – Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine Reviews*; **2001**; 22(2): 153-83.
- Phillips H.S. *et al.* – BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron*. Vol. 7, Issue 5, November **1991**; 695-702.
- Phillips H.S. *et al.* – BDNF and NGF concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, **1999**, 270: 450-48.
- Pruunsild P. *et al.* – Dissecting the human BDNF in locus: Bidirectional transcription, complex splicing and multiple promoters. *Genomics*, **2007**, 90, 397-406.

- S** –Salfert T. *et Al.* – Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Inter Comp Physiol.* **2010** Feb; 298(2): R372-7.
- Scoville W.B. *et Al.* – Uncotomy and medial temporal lobe surgery. *Transactions of the American Neurological Association*, 56: 227-8; **1951**.
- Selvam R. – Understanding the Role of BDNF or GABAergic neuro-transmission. *Technology Networks*, December 3, **2018**.
- Shen J. & Maruyama I.N. – Brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB exists as a preformed dimer in living cells. *Journal of Molecular Signaling.* **2012**; 7: art 2. Doi: 10.1186/1750-2187-7-2.
- Shen T. *et Al.* – BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders. *Aging and Disease*, **2018**, vol 9, Issue (3): 523-536.
- Shimizu E. *et Al.* – Alteration of serum of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, **2003**, 54: 70-75.
- Silhol M. *et Al.* – Effect of aging on brain-derived neurotrophic factor, proBDNF, and their receptor in the hippocampus of Lou/C rats. *Rejuvenation Res*, 11(6), 1031-40; **2008**.
- Smith D.E. *et Al.* – Memory impairment in aged primates is associated with local death of cortical neurons and atrophy of subcortical neurons. *J. Neurosci.* 24, 4373; **2004**.
- Smith E.E. & Kosslyn S.M. – *Cognitive Psychology: Mind and Brain.* ©2007 Pearson.
- So B. *et Al.* – Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integr Med Res.* **2014**, 3(4): 172-179.
- Supino C. – BDNF *low dose* e Disturbi specifici dell'apprendimento. Una possibile indicazione. *La Med. Biol.*, **2019**/3; 21-27.
- Supino C. – I Disturbi dello spettro autistico e *Low Dose Medicine*. *La Med. Biol.*, **2020**/2; 19-24.
- T** –Tanaka T. *et Al.* – Inhibition of GABA A synaptic responses by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat hippocampus. *J Neurosci.* **1997**, 17: 2959-2966.
- Terraciano A. *et Al.* – Genetics of serum BDNF: meta-analysis of the val66met and genome-wide association study. *World J Biol Psychiatry*, **2013** Dec; 14(8): 583-9.
- Tettamanti G. *et Al.* – Phylogenesis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in vertebrates. *Gene* 450(**2010**): 85-93.
- Thoenen H. – Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, **1995** 270: 593-598.
- Thoenen H. – Neurotrophins and activity-dependent plasticity. *Prog Brain Res* 128: 183-191. **2000**.
- Thoenen H. & Sendtner M. – Neurotrophins: from enthusiastic expectations through sobering experiences to rational therapeutic approaches. *Nat. Neurosci.*, **2002** (5 Suppl.), 1046-1049.
- Tian P. *et Al.* – Ingestion of *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* strain CCFM687 regulated emotional behaviour and the central BDNF pathway in chronic stress-induced depressive mice through reshaping the gut microbiota. *Food & Function*, 11, **2019**, doi: 10.1039/c9fo01630a.
- Timmusk T. *et Al.* – Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron*, **1993**; 10: 475-489.
- Turco L. & Turco D. – *Kerbrum*: il mare dei cervelli ... del BDNF e delle modulazioni dei ricordi in memorie ... *La Med. Biol.*, **2019**/1; 17-22.
- U** –Uberti F & Molinari C. – BDNF diluito e dinamizzato contro l'invecchiamento cerebrale. *La Med. Biol.*, **2018**/4; 13-23.
- V** –Vigliani R. – Giulio Bizzozzero: Remembrance 100 years after his death. *Pathologica*, 94(4); 206-215, **2002**.
- Vizuete A.F. *et Al.* – Brain changes in BDNF and S100B induced by ketogenic diets in Wistar rats. *Lige Sci.* **2013** May 20; 92(17-19): 923-8.
- W** –Weese Mayer D.E. *et Al.* – Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: evaluation of brain-derived neurotrophic factor genomic DNA sequence variation. *Am. J. Med. Genet*, **2002**, 107, 306-310.
- Wu A. – Dietary Omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma*, **2004** Oct; 21(10): 1457-67.

Sono stati inoltre consultati:

- AA.VV. – *Terapie d'avanguardia*. Compendium. 6a Edizione. Nuova Ipsa Editore; **2018**.
- Bear M.F. *et Al.* – *Neuroscienze. Esplorando il cervello*. Quarta edizione, Milano; **2016**.
- Bekinschtein P. *et Al.* – Cellular and Molecular Mechanisms of Neurotrophins Function in the Nervous System. *Front. Cell. Neurosci.* 28 April **2020**.
Doi: 10.3389/fncel.2020.00101.
- Li S. *et Al.* – The genetics of circulating BDNF: towards understanding the role of BDNF in brain structure and function in the middle and old ages. *Brain Communications*, Volume 2, Issue 2, **2020**.
- Litwack G. – *Neurotrophins*. 1st Edition. Elsevier; **2017**.
- Valzelli L. – *Profili di Psicofisiologia e Neurochimica*. Manfredi Editore, Milano; **1970**.
- Valzelli L. – *Elementi di psicofisiologia, neuroanatomia e neurochimica*. C.G. Edizioni Medico Scientifiche s.r.l., Torino; **1979**.

Le voci bibliografiche

Malzac J., **2002**; Melcarne R., **2021**; Milani L., **2007**, **2014**, **2016**, **2018**; Milani L. & Pelosi E., **2016**; Montenero P. & Milani L., **2019**; Supino C., **2019**, **2020**; Turco L. & Turco D., **2019**; Uberti F. & Molinari C., **2018** sono consultabili in www.medibio.it → [La Medicina Biologica](#).

La Redazione ringrazia gli editor dei siti web da cui sono tratte le immagini di:**Fig. p. 3**

<https://suzannecorkin.com/patient-h-m/>

Fig. 1 (didascalia dell'autore)

<https://www.ilsuperuovo.it/lindimenticabile-storia-di-h-m-il-paziente-amnesico-piu-famoso-al-mondo/>

Fig. 2 - 3 (inserto)

<https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus>

Fig. 3 (evidenziazioni dell'autore)**Fig. p. 12**

https://www.1stdibs.co.uk/furniture/folk-art/nautical-objects/sailors-valentine-for-get-me-not-barbados-circa-1885/id-f_10642463/

– La **Fig. 2** è stata composta con 3 Tavole (1, 2, 3) tratte da Valzelli L. – *Profili di Psicofisiologia e Neurochimica*. Manfredi Editore, Milano; **1971**. Didascalia dell'autore.

Le **Tabb. 1, 2, e 3** sono dell'autore.

Nelle **Tabb. 2 e 3**, la molecola 3D di BDNF è tratta da:

https://en.wikipedia.org/wiki/Brain-derived_neurotrophic_factor

– Le traduzioni dall'inglese composte in corsivo nel testo sono dell'autore.

Riferimento bibliografico

MILANI L. – BDNF. *Brain Derived Neurotrophic Factor* – Uno straordinario e potente *regolatore maestro* del cervello. *La Med. Biol.*, **2022**/1; 3-14.

autore**Prof. Leonello Milani**

– Direttore Scientifico de *La Medicina Biologica e di Physiological Regulating Medicine*

Via Palmanova, 71
I – 20132 Milano