

Rola neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego w kontroli łaknienia

STRESZCZENIE

Stwierdzono, że w obszarach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) odpowiedzialnych za kontrolę łaknienia dochodzi do ekspresji neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) oraz receptora TrkB. BDNF oprócz udziału w neurogenезie, neuroprotekcji oraz plastyczności synaptycznej, wykazuje działanie anoreksygenne. Obniżenie poziomu BDNF w mózgu powoduje wzrost poboru pokarmu, a z kolei podawanie tego neuropeptydu do OUN prowadzi do obniżenia masy ciała zwierząt. Pomimo, że mechanizm hamowania łaknienia poprzez BDNF wciąż pozostaje niejasny, zauważono, że neurotrofina ta może współdziałać z innymi czynnikami w regulacji przyjmowania pokarmu takimi jak np. leptyna, insulina, cholecystokina czy kortykotropina. Ponadto może wpływać na gospodarkę glukozy. Stwierdzono, że obwodowy poziom BDNF jest niższy u osób z anoreksją w porównaniu z wartościami u osób zdrowych, dodatkowo poziom BDNF ma tendencję do wyrównania w trakcie powrotu do prawidłowej masy ciała. Mutacja w genie BDNF może mieć również znaczenie w patogenezie otyłości, aczkolwiek dane co do stężenia tej neurotrofiny we krwi u otyłych są niejednoznaczne.

WPROWADZENIE

Wpływ na regulację łaknienia mają czynniki pochodzenia zewnętrznego (np. aktywność fizyczna, temperatura, smak potrawy), motoryka przewodu pokarmowego, a także substancje syntezowane zarówno w OUN jak i obwodowo związane z trawieniem, metabolizmem i hormonami układu pokarmowego oraz tkanki tłuszczowej. Substancje produkowane w tkankach obwodowych stymulują impulsację aferentną i/lub są transportowane na drodze endokrynej do podwzgórza, w którym znajdują się ośrodki sytości i łaknienia. Czynniki te biorą udział w regulacji krótko i długoterminowej przyjmowania pokarmu [1-5]. Ośrodkiem nadrzędnym regulującym apetyt jest jądro łukowate podwzgórza (ang. *arcuate nucleus of hypothalamus*, ARC), w którym znajdują się neurony układu oreksygennego syntezujące neuropeptyd Y (NPY) i białko agouti (ang. *agouti-related peptide*, AgRP) oraz neurony układu anoreksygennego syntezujące α -melanotropinę (α -MSH; Ryc. 1) [3]. Istnieją doniesienia [6], że ARC jest częściowo pozbawione bariery krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*, BBB), co umożliwia neuronom odbieranie sygnałów przy udziale substancji krążących we krwi. Oprócz ARC w kontroli łaknienia ważną rolę spełniają także: jądro przykomorowe (ang. *paraventricular nucleus*, PVN), podwzgórze boczne (ang. *lateral hypothalamic area*; LHA), jądro brzuszno-przyśrodkowe (ang. *ventromedial nucleus*, VMN) oraz jądro grzbietowo-przyśrodkowe (ang. *dorsomedial nucleus*, DMN) [7].

W ostatnich latach pojawiają się doniesienia, że wpływ na neurofizjologiczne mechanizmy kontroli łaknienia może mieć neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. *brain derived neurotrophic factor*, BDNF) [8,9]. Neurotrofina ta produkowana w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) głównie przez neurony, pełni kluczową rolę w fizjologii rozwijającego się jak i dojrzałego OUN. BDNF wykazuje wysokie powinowactwo do receptora TrkB, za pośrednictwem, którego odpowiada za neurogenезę, różnicowanie, przeżycie oraz przebudowę neuronów, a także wpływa dodatkowo na synaptogenезę, plastyczność i długotrwałe wzmocnienie synaptyczne [10-12]. Koncepcja zaangażowania BDNF w kontrolę poboru pokarmu jako jedna z pierwszych została przedstawiona przez Lapchak i Hefti [8], którzy zauważyli, że długotrwałe dokomorowe podawanie BDNF gryzoniom działa na neurony OUN zaangażowane w regulację przyjmowania pokarmu, prowadząc do zmniejszenia przyrostu masy ciała. Z kolei myszy poddane po urodzeniu doświadczalnemu wycięciu sekwencji kodującej BDNF w mózgu, charakteryzowały się dramatycznym wzrostem masy ciała o 80-150% oraz zwiększonym poziomem leptyny, insuliny, glukozy i cholesterolu w surowicy [13]. Oprócz tego udowodniono, że doświadczalne podanie BDNF do PVN ma działanie anoreksygenne oraz powoduje zmniejszenie dobrowolnego przyjmowania pokarmu przez szczury, a także zwiększa spoczynkową

mgr Zofia Piotrowicz✉,

prof. dr hab. Małgorzata Chalimoniuk,

dr hab. Miłosz Czuba,

prof. dr hab. Józef Langfort

Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy im. Jana Długosza, Częstochowa

https://doi.org/10.18388/pb.2020_340

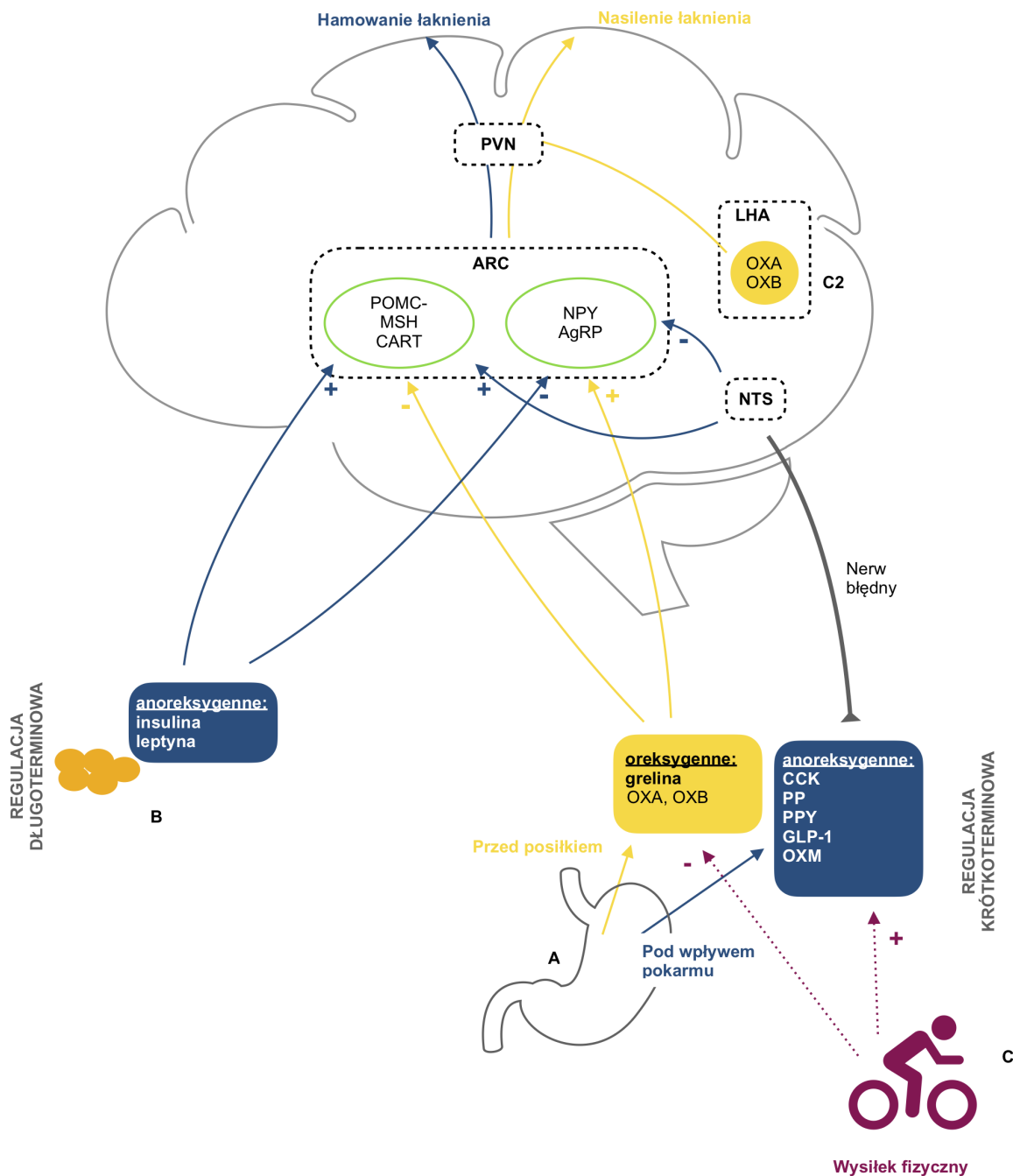
✉ autor korespondujący: z.piotrowicz@ujd.edu.pl

Słowa kluczowe: BDNF, kontrola łaknienia, otyłość, anoreksja

Wykaz skrótów: AN (ang. *anorexia nervosa*) – anoreksja; ARC (ang. *arcuate nucleus of hypothalamus*) – jądro łukowate podwzgórza; BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*) – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; DMN (ang. *dorsomedial nucleus*) – jądro grzbietowo-przyśrodkowe; LHA (ang. *lateral hypothalamic area*) – podwzgórze boczne; TrkB – receptor z rodziny kinazy tyrozynowej B; PVN (ang. *paraventricular nucleus*) – jądro przykomorowe; VMN (ang. *ventromedial nucleus*) – jądro brzuszno-przyśrodkowe

przemianę materii, tym samym prowadząc do zmniejszenia masy ciała [9]. BDNF może mieć również wpływ na metabolizm glukozy [14]. Co więcej, badania z udziałem ludzi potwierdzają związek pomiędzy obniżonym stężeniem BDNF w surowicy, a występowaniem zaburzeń odżywiania [15,16]. Niejasny jest natomiast mechanizm w jaki sposób BDNF może wpływać na powyższe reakcje fizjologiczne.

Dlatego celem niniejszej pracy było przedstawienie wpływu BDNF na bezpośrednią regulację przyjmowania pokarmu oraz regulację pośrednią, tzn. udziału BDNF-u w modyfikacji działania szlaków sygnalizacyjnych innych czynników wpływających na ośrodki sytości i łaknienia. Dodatkowo omówiono rolę BDNF w chorobach związa-



Rycina 1. Wpływ wybranych czynników na podwzgórzową regulację przyjmowania pokarmu. Po spożyciu pokarmów (regulacja krótkoterminowa) z przewodu pokarmowego uwalniane są substancje anoreksyjne, które za pośrednictwem nerwu błędnego i NTS wpływają na ośrodki regulujące apetyt, prowadząc do hamowania łaknienia. Tuż przed posiłkiem uwalniana jest grelina, która na drodze endokrynej poprzez ośrodki w podwzgórzu nasila łaknienie (A). W długoterminowej regulacji przyjmowania pokarmu uczestniczy uwalniana z adipocytów leptyna i krążąca insulina, które oddziałując na neurony ARC wywierają efekt anoreksyjny (B). Wysiłek fizyczny powoduje wzrost sygnalizacji anoreksyjnej (poprzez wzrost stężenia PPY, GLP-1, PP) przy jednoczesnym hamowaniu sygnałów oreksyjnych (spadek stężenia greliny) (C). 5-HT-serotonina; AgRP-białko agouti; ARC-jądro łukowate podwzgórza; BDNF-neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; CART-peptyd CART (ang. cocaine-and amphetamine-regulated transcript); CCK-cholecystokinina, CRH-kortykotropina; DA-dopamina; GLP-1 glukagonopodobny peptyd 1; LHA-podwzgórze boczne; MCH-hormon melanocytotropowy; MSH- α -melanotropina; NA-noradrenalina; NPY-neuropeptyd Y; NTS-jądro pasma samotnego; OXA i OXB-oreksyna A i B; OXM-oksyntomodulina; POMC-proopiomelanokortyna; PP-polipeptyd trzustkowy; PPY-peptyd YY; PVN-jądro przykomorowe.

nych z zaburzeniami odżywiania tj. anoreksji (ang. *anorexia nervosa*, AN) i otyłości.

WPŁYW BDNF NA ŁAKNIENIE

BDNF jest najbardziej rozpowszechnioną neurotrofiną w mózgu, jej obecność stwierdza się także w ośrodkach regulujących apetyt. Ekspresję receptora TrkB oraz BDNF stwierdzono w rejonach odpowiedzialnych za kontrolę łaknienia i równowagę energetyczną, takich jak VMN, DMN, LHA, PVN. Dodatkowo receptor TrkB jest obecny w samym ARC [17-20]. Ekspresja BDNF i receptora TrkB występuje także w neuronach dopaminergicznym (DA) w polu brzusznej nakrywki (ang. *ventral tegmental area*, VTA). Obszar ten wraz z neuronami DA, z jądrem półleżącym (ang. *nucleus accumbens*, NAc) i przyśrodkową korą przedczołową (ang. *medial prefrontal cortex*, mPFC) tworzą układ mezolimbiczny, odpowiedzialny za szlak odczuwania m.in. przyjemności i nagrody [21,22]. Ciekawy jest fakt, że ekspresja zarówno BDNF jak i receptora TrkB jest zależna od stanu odżywienia, a miejscem szczególnie wrażliwym jest VMN, w którym obserwuje się najwyższą ekspresję BDNF ze wszystkich ośrodków zaangażowanych w kontrolę łaknienia [17,19,23]. Ograniczenie spożycia pokarmu skutkuje spadkiem ekspresji BDNF w tym obszarze [17,23], z kolei podanie glukozy gwałtownie indukuje ekspresję mRNA BDNF i transkrypcję receptora TrkB [19]. Sugeruje to, że BDNF ma silne działanie anoreksygenne i jest niezbędnym czynnikiem odczuwania sytości w dojrzałym mózgu, a najważniejszymi ośrodkami zaangażowanymi w regulację poboru pokarmu poprzez tę neurotrofinę są VMN i VTA [17,19,24].

Wiadomo, że BDNF wpływa na apetyt, jednak wciąż nie znany jest mechanizm w jakim ta neurotrofina kontroluje łaknienie. Takei i wsp. [25] wysunęli hipotezę, że w anoreksygennym działaniu BDNF może pośredniczyć zlokalizowany w neuronach mTOR. Za taką koncepcją przemawiają dane uzyskane w badaniach na poziomie komórkowym, z których wynika, że BDNF jest silnym aktywatorem mTORC1 w neuronach i stymuluje odpowiedź anaboliczną [25-27]. Jednakże ta teoria wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

WSPÓŁDZIAŁ BDNF I SUBSTANCJI SYNTEZOWANYCH OBWODOWO I OŚRODKOWO W KONTROLI ŁAKNIENIA

Wiadomo, że BDNF może współdziałać z innymi czynnikami regulującymi pobieranie pokarmu, które są syntezowane zarówno w OUN jak i tkankach obwodowych. Najlepiej poznany jest wpływ BDNF na układ anoreksygeny, którego sygnalizacja jest wspomagana przez tę neurotrofinę [9]. Do obwodowych substancji należących do tego układu należą np. leptyna, insulina czy cholecystokina (CCK). Z kolei w OUN syntezowana jest kortykotropina (CRH) [28].

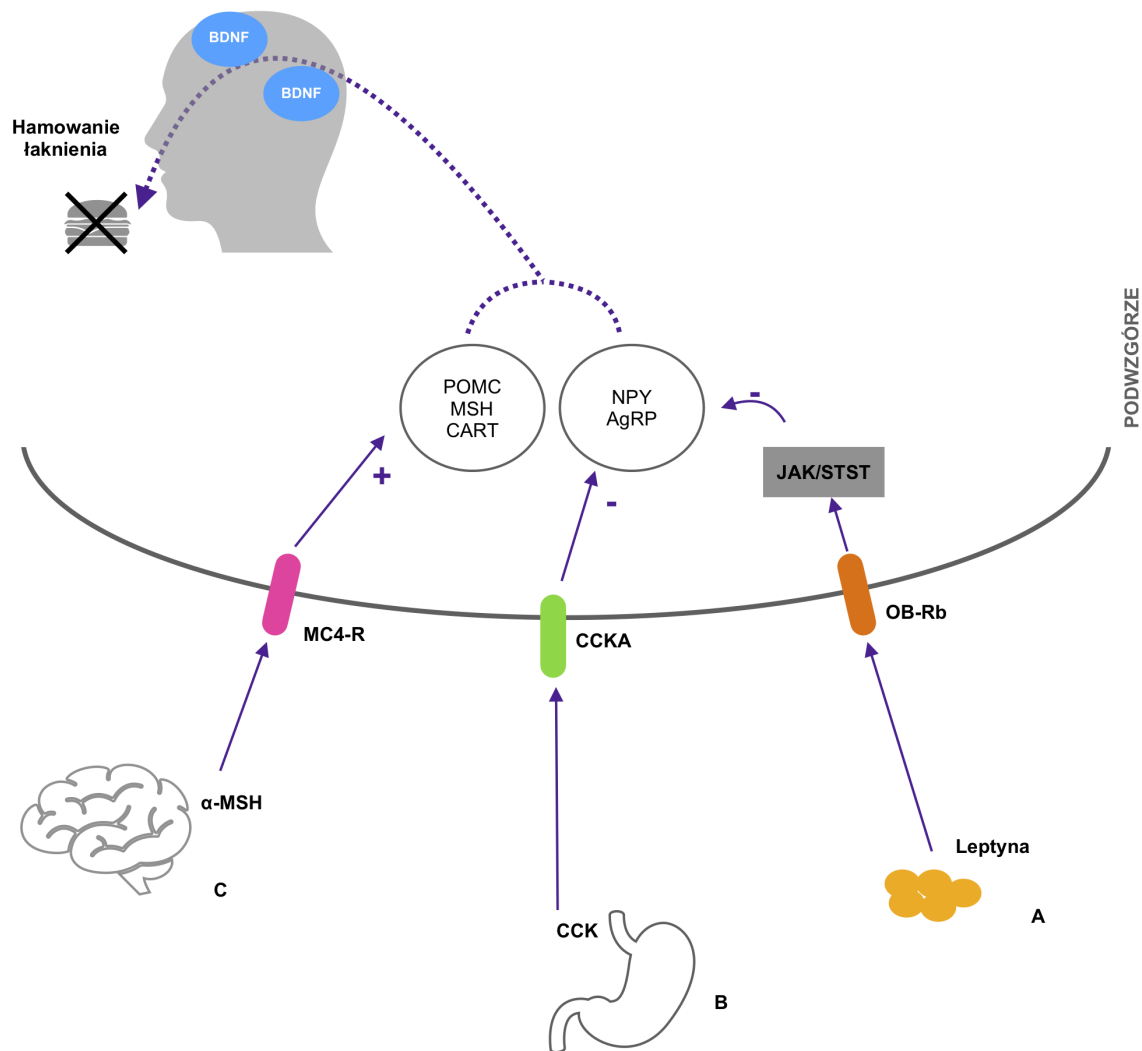
Leptyna produkowana głównie przez adipocyty, oddziałuje na swoisty receptor OB-Rb w podwzgórzu. Jednym ze szlaków jej działania jest aktywacja wewnątrzkomórkowej kaskady sygnalizacyjnej JAK/STAT (ang. *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*), która hamuje ekspresję NPY i AgRP [29]. Zauważono, że podanie lepty-

ny prowadzi do wzrostu ekspresji mRNA BDNF w VMN i DMN u myszy, który z kolei poprzez aktywację w tych rejonach receptora TrkB hamuje łaknienie (Ryc. 2A) [30]. Mechanizm łączący działanie leptyny i BDNF może polegać na stymulacji poprzez leptynę translacji w dendrytach neuronów podwzgórza tzw. długiego transkryptu 3'UTR BDNF mRNA, co wg Liao i wsp. [31] może być odpowiedzialne za właściwości anoreksygenne BDNF. Z kolei wyniki innych badań pokazały, że u szczurów z zaburzeniami metabolicznymi związanymi z metabolizmem glukozy, obniżony poziom BDNF w VMN był częściowo związany z gromadzeniem się tkanki tłuszczowej trzewnej, a także hiperleptynią [32]. Autorzy tych badań sugerowali, że BDNF jest czynnikiem długotrwale przeciwdziałającym otyłości trzewnej i hiperleptynii, niezależnie od jego właściwości anoreksygennych. Wspomniane zjawiska są wynikiem obniżenia poziomu BDNF w VMH, spowodowanym upośledzeniem wykorzystania glukozy. Co więcej niektórzy autorzy sugerują, że podawanie BDNF może być wykorzystywane w leczeniu otyłości i oporności na leptynę w cukrzycy typu 2 (DM2) [32]. Dodatkowo wykazano, że pacjenci z DM2 mają obniżony poziom BDNF w surowicy [33,34]. Wiadomo, że poziom BDNF we krwi w 80% jest pochodzenia mózgowego [35] w związku z tym stężenie obwodowe tej neurotrofiny może być czynnikiem prognostycznym w ocenie jego mózgowej produkcji.

Jak wspomniano wcześniej BDNF może wpływać na gospodarkę glukozy [14], a hormonem, który jest odpowiedzialny za jej metabolizm jest insulina. Co więcej istnieją pierwsze dane, które upoważniają wsunięcie hipotezy, że BDNF i insulina mogą wykazywać wspólne cechy. Przemawiają za tym następujące fakty: (1) obie substancje mają charakter antyapoptyczny na neurony hipokampa, (2) uczestniczą w szlaku sygnalizacyjnym z udziałem PI3K/Akt [36], (3) mają wpływ hamujący na łaknienie (insulina działa bezpośrednio na ARC) [37]. Co więcej wzrost obwodowego poziomu BDNF może zmniejszyć oporność na insulinę u osób z DM2 i insulinoopornością [38,39].

Kolejnym czynnikiem syntezowanym obwodowo, przez komórki błony śluzowej jelita cienkiego jest CCK. Jej działanie anoreksygenne odbywa się za pośrednictwem receptorów CCKA zlokalizowanych w podwzgórzowych ośrodkach kontroli łaknienia oraz w aferentnych włóknach nerwu błędnego. CCK uwalniana jest w odpowiedzi na posiłek i bierze udział w krótkoterminowej regulacji łaknienia [40]. Dodatkowo wykazano, że wzrost CCK przejściowo podnosi poziom BDNF w podwzgórzu (Ryc. 2B) [41]. Ścisły związek pomiędzy BDNF i CCK może tłumaczyć fakt, że do wywołania zahamowania łaknienia w wyniku podania CCK konieczna jest aktywacja receptora TrkB [42].

Głównym hormonem wykazującym silne działanie anoreksygenne i wpływającym na wydatkowanie energii poprzez współczulny układ nerwowy jest CRH [43]. Udowodniono, że pochodząca z tej samej rodziny urkortyna ma działanie jeszcze silniejsze od CRH, a zarówno jednorazowe jak i przewlekłe podawanie BDNF, zwiększa jej poziom w rejonie PVN [44-46]. Innym czynnikiem hamującym łaknienie na poziomie podwzgórzowym jest melanokortyna. Jednym z szeroko rozpowszechnionych receptorów w mózgu



Rycina 2. Potencjalny współdziałanie BDNF i substancji syntezowanych obwodowo i ośrodkowo w kontroli łaknienia. AgRP-białko agouti; BDNF-neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; α -MSH- α -melanotropina; CART-peptyd CART (ang. *cocaine-and amphetamine-regulated transcript*); CCK-cholecystokina; CCKA-receptor A cholecystokiny; MC4-R-receptor melanokortyny 4; NPY-neuropeptyd Y; OB-Rb-receptor dla leptyny; POMC-proopiomelanokortyna.

jest receptor melanokortyny 4 (MC4-R) jego mutacja jest jedną z najczęstszych przyczyn monogenicznej wczesnej otyłości [47]. Badania na zwierzętach wykazały, że MC4-R aktywowany przez anoreksygeny hormon α -melanotropinę (α -MSH) indukuje ekspresję BDNF w podwzgórzu (Ryc. 2C) [48], a podawanie agonistów i antagonistów MC4-R odpowiednio stymuluje i hamuje ekspresję BDNF [42]. Wpływ indukcji ekspresji BDNF poprzez aktywację MC4-R widoczny jest również w astrocytach [49].

Wśród czynników regulujących przyjmowanie pokarmu, warto również zwrócić uwagę na zidentyfikowaną niedawno u gryzoni, wykazującą działanie anoreksygenne nesfatynę-1 [50]. Jej występowanie udowodniono zarówno w OUN (w płynie mózgowo rdzeniowym i PVN), ale także w tkankach obwodowych [50,51]. Plejotropowe działanie tego neuroprzekaźnika obejmuje m.in. udział w kontroli łaknienia i równowagi energetycznej, wpływ na regulację gospodarki glukozy czy działanie gastroprotekcyjne [szersze informacje: 51-53]. Nesfatyna-1 występuje wraz z innymi neuroprzekaźnikami odpowiedzialnymi za regulację apetytu

tu w neuronach podwzgórza [52], a jej działanie jest niezależne od leptyny [51]. Co ciekawe 3-tygodniowe podawanie nefastyny-1 spowodowało zmniejszenie ekspresji BDNF w hipokampie i korze przedczołowej szczurów prowadząc do zaburzeń lękowych [54]. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, ciekawa w kontekście dalszych badań może okazać się próba wyjaśnienia czy nesfatyna-1 może wywierać wpływ wraz/ poprzez BDNF również na regulację łaknienia.

Warto zaznaczyć, że oprócz wspomaganie działania anoreksygennego, BDNF może również hamować niektóre, niezależne od NPY szlaki oreksygenne [9].

WPLYW WYSILKU FIZYCZNEGO NA KONTROLĘ ŁAKNIENIA I OBWODOWE STĘŻENIE BDNF

Jednym z czynników środowiskowych biorących udział w regulacji poboru pokarmu jest aktywność fizyczna. Wpływ jednorazowego wysiłku fizycznego na krótkoterminową regulację apetytu jest dobrze poznany, szczególnie w kontekście zmian w stężeniach hormonów żółądkowo

- jelitowych [55]. W spoczynku, po posiłku z komórek endokrynnych przewodu pokarmowego uwalniane są m.in. CCK, peptyd YY (PYY) czy oksyntomodulina (OXM), które poprzez receptory sprzężone z białkiem G (GPCR) lub oddziałując pośrednio i bezpośrednio na neurony ARC stymulują ekspresję NPY i AgRP prowadząc do zahamowania poboru pokarmu. Z kolei na czczo aktywowana jest synteza m.in. greliny i oreksyny A i B, które wykazują działanie oreksygenne [2,3]. Pod wpływem wysiłku fizycznego dochodzi do zwiększonego hamowania sygnałów oreksygennych i wzrostu stymulacji sygnałów anoreksygennych [56], spowodowanych spadkiem poziomu greliny, a wzrostem PYY, glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i polipeptydu trzustkowego (PP) (Ryc. 1C) [55-58]. Efekty te częściowo mogą być modyfikowane przez intensywność wysiłku [56].

Uważa się, że najlepiej poznanym czynnikiem środowiskowym wpływającym na wzrost ekspresji BDNF jest wysiłek fizyczny [59]. Zarówno jednorazowy wysiłek wytrzymałościowy jak i trening aerobowy powodują wzmożoną mózgową produkcję BDNF co wywołuje wzrost obwodowego stężenia tej neurotrofiny [59,60]. Zwiększony poziom BDNF obserwowany jest zarówno u zdrowych osób prowadzących siedzący tryb życia [61], osób aktywnych fizycznie [62] jak i osób wytrenowanych [63]. Istnieją doniesienia, że za powysiłkową poprawę funkcji poznawczych (pamięci i uczenia się) odpowiedzialny jest wzrost ekspresji BDNF w hipokampie [64]. Przypuszcza się, że wysiłek fizyczny poprzez wzrost poziomu BDNF może być ważnym czynnikiem wspomagającym leczenie chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Parkinsona [65], Alzheimerera [66] czy stwardnienie rozsiane [67]. Według wiedzy autorów brakuje jednak badań, które bezpośrednio skupiałyby się na mechanizmie w jakim zwiększony powysiłkowy poziom BDNF wpływałby na efekt hamowania łaknienia. Jednak biorąc pod uwagę dane z badań przytoczonych w niniejszej pracy można przypuszczać, że taki efekt może występować. Poznanie tego zjawiska wymaga jednak dalszych badań.

UDZIAŁ BDNF W OTYŁOŚĆ I ANOREKSJI

Ze względu na anoreksygenny charakter, BDNF jest szeroko badany w kontekście jego ewentualnej roli w patogenezie chorób związanych z zaburzeniami odżywiania, a także potencjalnych możliwości terapeutycznych [68]. Dodatkowo większość tych chorób jak np. AN mają podłoże psychiczne. BDNF oprócz udziału w kontroli łaknienia, ma szeroki wpływ na prawidłowe funkcjonowanie neuronów i synaps w OUN, dlatego też jest badany pod kątem jego ewentualnego współdziałania w patogenezie chorób psychicznych [69]. W tym obszarze badań szczególną uwagę poświęca się polimorfizmowi Val66Met genu BDNF, który może wpływać na morfologiczne zmiany i poziom BDNF w mózgu [70]. Polimorfizm ten jest wiązany przez niektórych autorów z zaburzeniami łaknienia [71], w tym AN [72]. Natomiast prace, obejmujące badanie całego genomu BDNF w AN nie dostarczyły dowodów, aby BDNF był czynnikiem ryzyka tej choroby [73,74]. Głównym problemem w badaniach nad AN jest ograniczona wiedza na temat patomechanizmu choroby. Brak jest jednoznacznych biochemicznych markerów, które ułatwiałyby diagnozę, badanie postępu leczenia lub progresji choroby. Obecne kryteria diagnostycz-

ne opierają się głównie na ocenie masy ciała i wywiadzie psychologicznym. Natomiast liczne badania potwierdzają, że obwodowe stężenie BDNF u osób z AN było niższe niż u osób zdrowych [75] zarówno na czczo jak i po posiłku [76]. Zaobserwowano również, że u niedożywionych pacjentów, po częściowym powrocie do prawidłowej masy ciała, stężenie BDNF w surowicy wykazuje tendencję do powrotu do prawidłowych wartości [77]. Udział BDNF w mechanizmie AN nie jest poznany. Z dotychczasowych badań wynika, że obwodowe stężenie BDNF odzwierciedla stężenie w mózgu [78,79]. Dlatego zmniejszone stężenie w surowicy mogłoby sugerować mechanizm kompensacyjny, w którym mózgowa produkcja BDNF w odpowiedzi na niedobory energetyczne jest zmniejszona, by nie nasilać sygnałów anoreksygennych.

Badania na modelach zwierzęcych, u których eksperymentalnie wywołano AN, wykazały, że zarówno ograniczenia żywieniowe jak i aktywność fizyczna (a jednym z komponentów obrazu chorych na AN jest wzmożona aktywność fizyczna) powodują zmiany ekspresji mRNA BDNF w strukturach mezkortykolimbicznych [80], co sugerowałoby, że ta neurotrofina uczestniczy w szlaku układu nagrody i hedonistycznym poborze pokarmu.

Z kolei w otyłości zaobserwowano, że zarówno nieprawidłowości w samej cząsteczce BDNF jak i mutacje w obrębie receptora TrkB są powiązane z przyrostem masy ciała i otyłością [81,82]. Badania na myszach jednoznacznie wskazują, że zmniejszona synteza BDNF jest związana z hiperfagią, prowadzącą do olbrzymiej otyłości [13]. Należy jednak zaznaczyć, że zmniejszenie ekspresji BDNF nie powoduje bezpośrednio tworzenia tkanki tłuszczowej. Otyłość w tym przypadku jest wynikiem niekontrolowanego pobierania pokarmu, związanego z zahamowaniem anoreksygennego działania BDNF. Dowodem na to jest fakt, że podawanie normokalorycznej diety zwierzętom ze zmniejszoną ekspresją BDNF spowodowało powrót do prawidłowej masy ciała [13,19,83].

Warto podkreślić, że metaanaliza przeprowadzona przez Sandrini i wsp. [84] nie wykazała, że u osób otyłych poziom obwodowego BDNF jest niższy w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała. Istnieją pojedyncze prace, które wskazują na lekką tendencję w tym kierunku [85], ale i takie, w których zaobserwowano wyższe poziomy BDNF u osób otyłych [15].

PODSUMOWANIE

Przedstawione w artykule dane wskazują, że BDNF oprócz dobrze już poznanego udziału w neurogenezie i modulacji synaptycznej jest istotnym czynnikiem wpływającym na kontrolę przyjmowania pokarmu. Pomimo, że dokładny mechanizm w jakim BDNF hamuje łaknienie nie został wyjaśniony, to przypuszcza się, że może on wchodzić w interakcję ze szlakami regulacyjnymi innych substancji o działaniu anoreksygennym jak i oreksygennym, w tym leptyny, insuliny, CCK czy CRH. Ponadto pomiary obwodowego poziomu BDNF mogą być pomocne w kontroli postępu AN. Z kolei w kontekście terapeutycznym ciekawe wydawałoby się podawanie BDNF w celach zmniejszenia

łaknienia u osób otyłych, natomiast to zagadnienie wymaga dalszych badań.


PIŚMIENNICTWO

1. Flier JS (2004) Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic. *Cell* 116: 337-350
2. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T (2004) Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 55:137-154
3. Konturek PC, Konturek JW, Cześnikiewicz-Guzik M, Brzozowski T, Sito E, Konturek SJ (2005) Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol* 56 Suppl 6: 5-25
4. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S (2007) The hormonal control of food intake. *Cell* 129(2): 251-262
5. Schwartz MW (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature* 404(6778): 661-671
6. Norsted E, Gomuc B, Meister B (2008) Protein Components of the Blood-Brain Barrier (BBB) in the Mediobasal Hypothalamus. *J Chem Neuroanat* 36(2): 107-121
7. Chen Y (2016) Regulation of food intake and the development of anti-obesity drugs. *Drug Discov Ther* 10: 62-73
8. Lapchak PA, Hefti F (1992) BDNF and NGF Treatment in Lesioned Rats: Effects on Cholinergic Function and Weight Gain. *Neuroreport* 3(5): 405-408
9. Wang CF, Bomberg E, Billington C, Levine A, Kotz CM (2007) Brain-derived Neurotrophic Factor in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus Increases Energy Expenditure by Elevating Metabolic Rate. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293(3): R992-1002
10. Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA (1990) Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* 344: 339-341
11. Binder DK, Scharfman HE (2004) Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 22: 123-131
12. Małczyńska P, Piotrowicz Z, Drabarek D, Langfort J, Chalimoniuk M (2019) Rola mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF) w procesach neurodegeneracji oraz w mechanizmach neuroregeneracji wywołanej wzmożoną aktywnością fizyczną. *Postępy Biochem* 65(1): 2-8
13. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R (2001) Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 15(10): 1748-1757
14. Yamanaka M, Itakura Y, Ono-Kishino M, Tsuchida A, Nakagawa T, Tajiri M (2008) Intermittent administration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ameliorates glucose metabolism and prevents pancreatic exhaustion in diabetic mice. *J Biosci Bioeng* 105: 395-402
15. Monteleone P, Tortorella A, Martiadis V, Serritella C, Fuschino A, Maj M (2004) Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity. *Psychosom Med* 66(5): 744-748
16. Noble EE, Billington CJ, Kotz CM, Wang C (2011) The lighter side of BDNF. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300(5): R1053-R1069
17. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Tecott LH, Reichardt LF (2003) Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 6(7): 736-742
18. Yan Q, Radeke MJ, Matheson CR, Talvenheimo J, Welcher AA, Feinstein SC (1997) Immunocytochemical localization of TrkB in the central nervous system of the adult rat. *J Comp Neurol* 378:135-157
19. Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Esteves M, Rios M (2007) Selective deletion of Bdnf in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *J Neurosci* 27:14265-14274
20. Cone RD, Cowley MA, Butler AA, Fan W, Marks DL, Low MJ (2001) The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(Suppl5): S63-67
21. Cordeira JW, Frank L, Sena-Esteves M, Pothos EN, Rios M (2010) Brain-derived neurotrophic factor regulates hedonic feeding by acting on the mesolimbic dopamine system. *J Neurosci* 30: 2533-2541
22. Alsiö J, Olszewski PK, Levine AS, Schiöth HB (2012) Feed-forward mechanisms: addiction-like behavioral and molecular adaptations in overeating. *Front Neuroendocrinol* 33: 127-139
23. Tran PV, Akana SF, Malkovska I, Dallman MF, Parada LF, Ingraham HA (2006) Diminished hypothalamic bdnf expression and impaired VMH function are associated with reduced SF-1 gene dosage. *J Comp Neurol* 498:637-648
24. Fanous S, Terwilliger EF, Hammer RP Jr, Nikulina EM (2011) Viral depletion of VTA BDNF in rats modulates social behavior, consequences of intermittent social defeat stress, and long-term weight regulation. *Neurosci Lett* 502: 192-196
25. Takei N, Furukawa K, Hanyu O, Sone H, Nawa H (2014) A possible link between BDNF and mTOR in control of food intake. *Front Psychol* 5: 1093
26. Takei N, Kawamura M, Hara K, Yonezawa K, Nawa H (2001) Brain-derived neurotrophic factor enhances neuronal translation by activating multiple initiation processes: comparison with the effects of insulin. *J Biol Chem* 276: 42818-42825
27. Takei N, Inamura N, Kawamura M, Namba H, Hara K, Yonezawa K, Nawa H (2004) Brain-derived neurotrophic factor induces mammalian target of rapamycin-dependent local activation of translation machinery and protein synthesis in neuronal dendrites. *J Neurosci* 24: 9760-9769
28. Boguszewski CL, Paz-Filho G, Velloso LA (2010) Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. *Endokrynol Pol* 61(2): 194-206
29. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA (2002) Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(11): 1407-1433
30. Komori T, Morikawa Y, Nanjo K, Senba E (2006) Induction of brain-derived neurotrophic factor by leptin in the ventromedial hypothalamus. *Neuroscience* 139(3): 1107-1115
31. Liao GY, An JJ, Gharami K, Waterhouse EG, Vanevski F, Jones KR, Xu B (2012) Dendritically targeted Bdnf mRNA is essential for energy balance and response to leptin. *Nat Med* 18(4): 564-571
32. Maekawa F, Fujiwara K, Toriya M, Maejima Y, Nishio T, Toyoda Y, Nohara K, Yashiro T, Yada T (2013) Brain-derived neurotrophic factor in VMH as the causal factor for and therapeutic tool to treat visceral adiposity and hyperleptinemia in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Front Synaptic Neurosci* 5:7
33. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer CP, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Secher NH, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen BK (2007) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 50(2): 431-438
34. Chan CB, Ahuja P, Ye K (2019) Developing Insulin and BDNF Mimetics for Diabetes Therapy. *Curr Top Med Chem* 19(24): 2188-2204
35. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, Secher NA, Pedersen BK, Pilegaard H (2009) Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol* 94: 1062-1069
36. Zheng WH, Quirion R (2004) Comparative signaling pathways of insulin-like growth factor-1 and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons and the role of the PI3 kinase pathway in cell survival. *J Neurochem* 89: 844-852
37. Das UN (2002) Is type 2 diabetes mellitus a disorder of the brain? *Nutrition* 18: 667-672
38. Tsuchida A, Nakagawa T, Itakura Y, Ichihara J, Ogawa W, Kasuga M, Tajiri M, Noguchi H (2001) The effects of brain-derived neurotrophic factor on insulin signal transduction in the liver of diabetic mice. *Diabetologia* 44(5): 555-566
39. Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Kozai H, Imai S, Ohta M (2008) Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to glucose


- metabolism and biomarkers of insulin resistance. *Clin Biochem* 41(10-11): 812-817
40. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK (2017) GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev* 97(1): 411-463
 41. Bariohay B, Lebrun B, Moysse E, Jean A (2005) Brain-derived neurotrophic factor plays a role as an anorexigenic factor in the dorsal vagal complex. *Endocrinology* 146(12): 5612-5620
 42. Bariohay B, Roux J, Tardivel C, Trouslard J, Jean A, Lebrun B (2009) Brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase receptor type B signaling is a downstream effector of the brainstem melanocortin system in food intake control. *Endocrinology* 150(6): 2646-2653
 43. Richard D, Huang Q, Timofeeva E (2000) The corticotropin-releasing hormone system in the regulation of energy balance in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 (Suppl 2): S36-39
 44. Spina M, Merlo-Pich E, Chan RK, Basso AM, Rivier J, Vale W, Koob GF (1996) Appetite-suppressing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. *Science* 273(5281): 1561-1564
 45. Givalois L, Naert G, Rage F, Ixart G, Arancibia S, Tapia-Arancibia L (2004) A single brain-derived neurotrophic factor injection modifies hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis activity in adult male rats. *Mol Cell Neurosci* 27(3): 280-295
 46. Naert G, Ixart G, Tapia-Arancibia L, Givalois L (2006) Continuous i.c.v. infusion of brain-derived neurotrophic factor modifies hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, locomotor activity and body temperature rhythms in adult male rats. *Neuroscience* 139(2): 779-789
 47. Alharbi KK, Spanakis E, Tan K, Smith MJ, Aldahmesh MA, O'Dell SD, Sayer AA, Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G, O'Rahilly S, Farooqi S, Cooper C, Phillips DI, Day IN (2007) Prevalence and functionality of paucimorphic and private MC4R mutations in a large, unselected European British population, scanned by meltMADGE. *Hum Mutat* 28(3): 294-302
 48. Ramirez D, Saba J, Carniglia L, Durand D, Lasaga M, Caruso C (2015) Melanocortin 4 receptor activates ERK-cFos pathway to increase brain-derived neurotrophic factor expression in rat astrocytes and hypothalamus. *Mol Cell Endocrinol* 411: 28-37
 49. Caruso C, Carniglia L, Durand D, Gonzalez PV, Scimonelli TN, Lasaga M (2012) Melanocortin 4 receptor activation induces brain-derived neurotrophic factor expression in rat astrocytes through cyclic AMP-protein kinase A pathway. *Mol Cell Endocrinol* 348(1): 47-54
 50. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. (2006) Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 443(7112): 709-712
 51. Dore R, Levata L, Lehnert H, Schulz C (2016) Nesfatin-1: functions and physiology of a novel regulatory peptide. *J Endocrinol* 232(1): R45-R65
 52. Szlachcic A, Surmiak M, Majka J, Brzozowski T (2012) Nesfatin-1: a new hormone in the control of food intake and the mechanism of damage and protection of gastric mucosa. *Prz Gastroenterol* 7(6): 339-350
 53. Szlachcic A, Sliwowski Z, Krzysiek-Maczka G, Majka J, Surmiak M, Pajdo R (2013) New satiety hormone nesfatin-1 protects gastric mucosa against stress-induced injury: mechanistic roles of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and vanilloid receptors. *Peptides* 49: 9-20
 54. Ge JF, Xu YY, Qin G, Pan XY, Cheng JQ, Chen FH (2015) Nesfatin-1, a potent anorexic agent, decreases exploration and induces anxiety-like behavior in rats without altering learning or memory. *Brain Res* 1629: 171-181
 55. Schubert MM, Sabapathy S, Leveritt M, Desbrow B (2014) Acute exercise and hormones related to appetite regulation: a meta-analysis. *Sports Med* 44(3): 387-403
 56. Hazell TH, Islam H, Townsend LK, Schmale MS, Copeland JL (2016) Effects of exercise intensity on plasma concentrations of appetite-regulating hormones: Potential mechanisms. *Appetite* 98: 80-88
 57. Dorling J, Broom DR, Burns SF, Clayton DJ, Deighton K, James LJ (2018) Acute and Chronic Effects of Exercise on Appetite, Energy Intake, and Appetite-Related Hormones: The Modulating Effect of Adiposity, Sex, and Habitual Physical Activity. *Nutrients* 10(9): 1140
 58. Gómez Escribano L, Gálvez Casas A, Escribá Fernández-Marcote AR, Tárraga López P, Tárraga Marcos L (2017) Review and analysis of physical exercise at hormonal and brain level, and its influence on appetite. *Clin Investig Arterioscler* 29(6): 265-274
 59. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW (2015) A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res* 60: 56-64
 60. Zoladz JA, Pilc (2010) The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *J Physiol Pharmacol* 61(5): 533-541
 61. Piotrowicz Z, Chalimoniuk M, Płoszczyca K K, Czuba M, Langfort J (2019) Acute normobaric hypoxia does not affect the simultaneous exercise-induced increase in circulating BDNF and GDNF in young healthy men: A feasibility study. *PLoS One* 14(10): e0224207
 62. Piotrowicz Z, Chalimoniuk M, Płoszczyca K, Czuba M, Langfort J (2020) Exercise-Induced Elevated BDNF Level Does Not Prevent Cognitive Impairment Due to Acute Exposure to Moderate Hypoxia in Well-Trained Athletes. *Int J Mol Sci* 21(15): E5569
 63. Czuba M, Bril G, Płoszczyca K, Piotrowicz Z, Chalimoniuk M, Rocznik R, et al. (2019) Intermittent Hypoxic Training at Lactate Threshold Intensity Improves Aiming Performance in Well-Trained Biathletes with Little Change of Cardiovascular Variables. *Biomed Res Int* 2019: 1287506
 64. Pedersen BK (2019) Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol* 15(7): 383-392
 65. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska G (2020) BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 21(3): 1170
 66. Wang R, Holsinger RMD (2018) Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia. *Ageing Res Rev* 48:109-121
 67. Negaresh R, Motl RW, Zimmer P, Mokhtarzade M, Baker JS (2019) Effects of exercise training on multiple sclerosis biomarkers of central nervous system and disease status: a systematic review of intervention studies. *Eur J Neurol* 26(5): 711-721
 68. Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Niitsu T, Iyo M (2012) Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders. *IUBMB Life* 64(5): 355-361
 69. Peng S, Li W, Lv L, Zhang Z, Zhan X (2018) BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med* 26(143): 127-136
 70. Montag C, Weber B, Fliessbach K, Elger C, Reuter M (2009) The BDNF Val66Met polymorphism impacts parahippocampal and amygdala volume in healthy humans: incremental support for a genetic risk factor for depression. *Psychol Med*. 2009 1831-1839
 71. Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderlueh M, Cavallini MC, Cellini E, Di Bella D, Erzegovesi S, Foulon C, Gabrovsek M, Gorwood P, Hebebrand J, Hinney A, Holliday J, Hu X, Karwautz A, Kipman A, Komel R, Nacmias B, Remschmidt H, Ricca V, Sorbi S, Wagner G, Treasure J, Collier DA, Estivill X (2004) Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Hum Mol Genet* 13: 1205-1212
 72. Rask-Andersen M, Olszewski PK, Levine AS, Schiötha HB (2010) Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: Focus on human gene association studies and systems controlling food intake. *Brain Res Rev* 62(2): 147-164
 73. Brandys MK, Kas MJ, van Elburg AA, Ophoff R, Slof-Op't Landt MC, Middeldorp CM, Boomsma DI, van Furth EF, Slagboom PE, Adan RA (2013) The Val66Met polymorphism of the BDNF gene in anorexia nervosa: new data and a meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 14: 441-451
 74. Ribasés M, Gratacòs M, Armengol L, de Cid R, Badía A, Jiménez L, Solano R, Vallejo J, Fernández F, Estivill X (2003) Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol Psychiatry* 8: 745-751
 75. Brandys MK, Kas MJ, van Elburg AA, Campbell IC, Adan RA (2011) A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry* 12: 444-454

76. Mancuso C, Izquierdo A, Slattery M, Becker KR, Plessow F, Thomas JJ, Eddy KT, Lawson EA, Misra M (2020) Changes in appetite-regulating hormones following food intake are associated with changes in reported appetite and a measure of hedonic eating in girls and young women with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 113: 104556
77. Tyszkiewicz-Nwafor M, Rybakowski F, Dmitrzak-Weglarz M, Skibinska M, Paszynska E, Dutkiewicz A, Słopian A (2020) Brain-Derived Neurotrophic Factor and Oxytocin Signaling in Association with Clinical Symptoms in Adolescent Inpatients with Anorexia Nervosa-A Longitudinal Study. *Front Psychiatry* 10: 1032
78. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ (1998) Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 37: 1553-1561
79. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R (2010) Neuroplasticity-exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor. A systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med* 40: 766-801
80. Ho EV, Klenotich SJ, McMurray MS, Dulawa SC (2016) Activity-Based Anorexia Alters the Expression of BDNF Transcripts in the Mesocorticolimbic Reward Circuit. *PLoS One* 11(11): e0166756
81. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU i wsp. (2010) Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 42(11): 937-948
82. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A (2009) Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature genetics* 41: 18-24
83. Coppola V, Tessarollo L (2004) Control of hyperphagia prevents obesity in BDNF heterozygous mice. *Neuroreport* 15(17): 2665-2668
84. Sandrini L, Di Minno A, Amadio P, Ieraci A, Tremoli E, Barbieri SS (2018) Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 19(8)pii: E2281
85. Corripio R, González-Clemente JM, Jacobo PS, Silvia N, Lluís G, Joan V, Assumpta C (2012) Plasma brain-derived neurotrophic factor in prepubertal obese children: Results from a 2-year lifestyle intervention programme. *Clin Endocrinol* 77: 715-720

Role of brain-derived neurotrophic factor in appetite control

Zofia Piotrowicz , Małgorzata Chalimoniuk, Miłosz Czuba, Józef Langfort

Faculty of Health Sciences, Jan Długosz University, Częstochowa

 corresponding author: z.piotrowicz@ujd.edu.pl

Keywords: BDNF, appetite control, obesity, anorexia nervosa

ABSTRACT

It has been found that in brain areas responsible for controlling appetite brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and TrkB receptor expression are also present. In addition to involvement in neurogenesis, neuroprotection and synaptic plasticity, BDNF has anorexigenic activity. Decreasing of BDNF levels in the brain causes uncontrolled food intake, in turn, administration of BDNF to the central nervous system (CNS) leads to weight loss in animals. BDNF may participate with other factors such as leptin, insulin, cholecystokinin or corticotropin in the regulation of food intake. In addition, BDNF can affect glucose metabolism. It was found that peripheral BDNF level is lower in anorexia compared to healthy people. Moreover, BDNF levels tend to return to basal value when body weight normalizes. The mutation in the BDNF gene could also be important in the pathogenesis of obesity, although data on the blood concentration of this neurotrophin in obese are ambiguous.