

## **BDNF jako biomarker w przebiegu i leczeniu schizofrenii**

### **BDNF as a biomarker in the course and treatment of schizophrenia**

Małgorzata Libman-Sokołowska, Ewa Drozdowicz,  
Tadeusz Nasierowski

Katedra i Klinika Psychiatryczna WUM

#### **Summary**

Many scientists agree that the genes involved in the aetiology and pathogenesis of psychiatric diseases could serve as biomarkers – biological indicators of the health status. Genetic markers may inform about general predispositions of a person to develop certain diseases, while other biochemical factors, such as concentrations of substances in body fluids, reflect the actual condition of the organism. Researchers involved in studies on schizophrenia are interested in the gene and protein of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) due to the role of this neurotrophin in the process of neurogenesis, synaptogenesis and its influence on the functioning of dopaminergic neurons.

Among patients diagnosed with schizophrenia, the BDNF gene polymorphisms and methylation in the promoter sequences were studied. The neurotrophin was also assayed in the blood of patients, also taking into account the effect of pharmacotherapy on the BDNF concentration, and post-mortem in the brains of the patients. The results of current studies are contradictory. The only systematically confirmed observation is the lowered concentration of BDNF in the serum of patients with schizophrenia compared to healthy controls. It seems that so far our knowledge about the BDNF gene expression and the functions of the protein is not sufficient to include BDNF analysis in the clinical assessment of patients with schizophrenia.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, BDNF, biomarkery

**Key words:** schizophrenia, BDNF, biomarkers

#### **Wstęp**

Współczesna diagnostyka zaburzeń psychicznych w niewielkim stopniu bazuje na wynikach analiz laboratoryjnych. Narzędzia diagnostyczne, powszechnie stosowane przez lekarzy psychiatrów i psychologów klinicznych, są wrażliwe na różnego rodzaju

ju zakłócenia. Badanie psychiatryczne i obserwacja zachowań osoby badanej mogą okazać się niewystarczające do prawidłowej oceny jej osobowości albo motywacji. Źródłem pomyłek bywa zarówno pacjent, jak i diagnosta, których ogranicza własne, subiektywne postrzeganie świata. Także stosowanie technik psychometrycznych obarczone jest błędem, między innymi dlatego, że wiele z nich skonstruowanych jest na podstawie metody introspekcji, czyli bazuje na wglądzie badanego we własne stany psychiczne. Ze względu na wspomniane trudności, pożyteczne byłoby wzbogacenie obecnych w psychiatrii metod diagnostycznych o analizę biomarkerów – biologicznych znaczników. Wielu badaczy podziela przekonanie, że geny i białka biorące udział w patogenezie zaburzeń psychicznych mogą pełnić tę rolę. Markery genetyczne określają ogólne predyspozycje osoby badanej, zaś inne biochemiczne znaczniki, takie jak poziom białek w płynach ustrojowych, mówią o aktualnym stanie organizmu. Być może, wraz z rozwojem psychiatrii, genotypowanie oraz oznaczanie wybranych białek we krwi stanie się standardową procedurą, niezbędną podczas planowania spersonalizowanej terapii.

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą o złożonej i niejednorodnej etiologii. W jej przebiegu dochodzi do znacznego pogorszenia funkcjonowania społecznego, rodzinnego i zawodowego chorych, a jej leczenie rzadko przynosi w pełni satysfakcjonujące rezultaty. Dobór terapii farmakologicznej, pomimo wypracowanych standardów postępowania, nadal stanowi wyzwanie. Celem jest nie tylko ograniczenie objawów psychopatologicznych, ale także działań niepożądanych leków, ponieważ stosowanie neuroleptyków powoduje obniżenie jakości życia wielu pacjentów. Badacze zajmujący się kwestią genetycznego podłoża psychoz schizofrenicznych nie uzyskali dotąd jednoznacznych odpowiedzi na nurtujące ich pytania. Obecnie dysponujemy listą genów kandydatów, które mogą mieć związek z rozwojem schizofrenii. Lista ta nie jest zamknięta, a tym bardziej nie ma zgodności co do tego, które polimorfizmy są najbardziej związane z ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Jednym z badanych pod tym kątem genów jest *BDNF* (ang. brain-derived neurotrophic factor), kodujący czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego. Stężenie białka BDNF we krwi uważa się za obiecujący marker aktualnego stanu psychicznego osoby chorej.

### **BDNF: od genu do białka**

Gen *BDNF* jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 11 (11p13) [1]. Zawiera 11 eksonów i sekwencji promotorowych, uruchamianych w zależności od tkanki i obszaru mózgu [2], co umożliwia powstawanie kilkudziesięciu różnych transkryptów. Sama regulacja transkrypcji *BDNF* jest przez to skomplikowanym procesem. Duże znaczenie dla końcowego efektu mają także dalsze etapy ekspresji genu, jak na przykład miejsce poliadenylacji mRNA i modyfikacje białka prekursorowego BDNF [3]. Dzięki postępowi technik biologii molekularnej możemy poznawać te procesy coraz dokładniej.

Białko BDNF zostało zidentyfikowane ponad 30 lat temu jako drugi po NGF (ang. nerve growth factor; czynnik wzrostu nerwu) czynnik neurotroficzny. Dimery BDNF wykazują powinowactwo do receptora błonowego TrkB, należącego do grupy

receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. Przyłączenie neurotrofiny powoduje dimeryzację receptora, a następnie kaskadę fosforylacji białek wewnątrz komórki, co może prowadzić do różnych efektów, jak np. zmiany w ekspresji genów, w zależności od aktywowanego szlaku [4, 5]. Od niedawna wiadomo, że proBDNF nie jest tylko nieaktywnym biologicznie prekursorem, który dopiero po odcięciu sekwencji sygnałowej może zostać wydzielony poza komórkę. Odkryto, że również proneurotrofina oddziałuje na komórki, ze znacznie większym powinowactwem do receptora p75<sup>NTR</sup> niż do TrkB. Zaobserwowano, że transdukcja sygnału za pośrednictwem p75<sup>NTR</sup> w pewnych warunkach prowadzi do apoptozy [6]. Utrzymywanie równowagi pomiędzy wydzielanymi formami: proBDNF i BDNF wydaje się zatem istotnym mechanizmem regulującym procesy zachodzące w mózgu [3].

### **BDNF w układzie nerwowym**

BDNF odgrywa ważną rolę w rozwoju układu nerwowego, między innymi: szlaków serotonergicznymi, komórek glejowych [7], neuronów hipokampa i kory mózgowej [8]. W hipokampie i korze dojrzałego mózgu ekspresja BDNF pozostaje na wysokim poziomie [2], co jest związane z funkcją tej neurotrofiny. Wielokrotnie dowiedziono, że wpływa ona na aktywność synaps, między innymi odgrywa kluczową rolę w mechanizmie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego – LTP (ang. long-term potentiation) [9, 10], a zatem umożliwia uczenie się. Z drugiej strony zaobserwowano, że proBDNF odpowiada za zjawisko długotrwałego osłabienia synaptycznego – LTD (ang. long-term depression) – w hipokampie [10, 11]. BDNF, w przeciwieństwie do innych czynników neurotroficznych, jest wydzielany w odpowiedzi na pobudzenie neuronu [9, 12] i wpływa na uwalnianie dopaminy i glutamianu z komórek hipokampa [13]. Z kolei ekspresja BDNF w komórkach kory czołowej może być regulowana za pośrednictwem receptorów dopaminergicznymi [14]. Wiele badań sugeruje również udział BDNF w procesie neurogenezy, choć nie ma zgodności co do tego, czy białko to miałyby zwiększać proliferację komórek, wspomagać ich różnicowanie czy też promować przetrwanie [10].

Rola BDNF w rozwoju układu nerwowego, wpływ na aktywność neuronów dopaminergicznymi, funkcjonowanie synaps oraz proces neurogenezy sugerują udział tego czynnika w etiologii schizofrenii – niezależnie od tego, do której z popularnych hipotez się odwołamy. Z drugiej strony tak znaczący udział BDNF w regulacji działania mózgu powoduje, że zmiany związane z produkcją i uwalnianiem tej neurotrofiny są niespecyficzne. Można je zaobserwować w przebiegu wielu zaburzeń psychicznych i dysfunkcji neurologicznych.

### **BDNF we krwi**

Białko BDNF występuje w wielu tkankach poza układem nerwowym, w tym we krwi: w płytkach – co stanowi większość całej puli – i w osoczu. Udowodniono, że jego cząsteczki przekraczają barierę krew–mózg [15]. Stężenia BDNF w korze mózgowej i surowicy szczurów korelują na poziomie ponad 0,8 [16], co pozwala

przypuszczać, że wahania poziomu tej neurotrofiny we krwi odzwierciedlają zmiany zachodzące w układzie nerwowym. Warto jednak pamiętać o tym, że istnieją znaczne różnice stężeń BDNF pomiędzy różnymi obszarami mózgu, a czynnik ten trafia do krwi m.in. z komórek śródbłonka naczyń krwionośnych [17]. Procesy gromadzenia BDNF w płytkach i jego uwalniania w odpowiedzi na aktywację nie zostały dotychczas wyjaśnione. Jedną z hipotez mówi, że w razie uszkodzenia tkanki płytkowej BDNF ma regulować regenerację zniszczonych nerwów [18].

### **BDNF: badania w grupie pacjentów z diagnozą schizofrenii**

#### **Polimorfizmy genetyczne**

Najczęściej badany polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism – SNP) genu *BDNF* jest obecność guaniny lub adeniny w 196. pozycji łańcucha polinukleotydowego, która skutkuje obecnością waliny lub metioniny w 66. pozycji polipeptydu. Polimorfizm ten bywa oznaczany w publikacjach jako rs6265, G196A, a najczęściej – Val66Met. Nie wpływa on na sekwencję aminokwasów w cząsteczce dojrzałego BDNF, ponieważ znajduje się w części białka odcinanej z propeptydu. Zaobserwowano jednak, że Val66Met wpływa na uwalnianie neurotrofiny zależnie od pobudzenia, nie zmieniając konstytutywnego wydzielania BDNF poza komórkę [9].

Dwa z przeprowadzonych badań wykazały, że allel Val wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju schizofrenii [19, 20]. Stwierdzono również, że genotyp Val/Val koreluje z mniejszą objętością hipokampa i gorszą pamięcią [21]. Metaanaliza z 2007 roku, w której zestawiono 12 prac, sugeruje natomiast, że to drugi z alleli – Met – występuje częściej u chorych niż w populacji ogólnej [22]. Wiele doniesień nie potwierdza zależności między polimorfizmem Val66Met a chorobą [23–30]. Z części danych wynika, że ta zmienność genu *BDNF* wpływa jedynie na to, w jakim wieku pojawiają się pierwsze objawy schizofrenii [28, 31, 32].

Analiza polimorfizmu C270T również nie przyniosła spójnych wyników. W jednym z badań częstość występowania genotypu C/T i allelu T okazała się większa u pacjentów ze schizofrenią w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [33], w innym już takiej zależności nie zaobserwowano [34]. Przedstawione dane pochodzą z badań genetycznych grup o różnym pochodzeniu etnicznym, co również należałoby wziąć pod uwagę podczas ich interpretacji.

#### **Metylacja w obrębie promotora BDNF**

Obecnie uważa się, że przyczyną chorób psychicznych może być nieprawidłowy przebieg mechanizmów epigenetycznych, takich jak metylacja DNA, czyli poreplikacyjne dołączanie grup metylowych do reszt cytozynowych w obrębie tzw. wysp CpG. Wysoki poziom metylacji odcinka promotorowego powoduje obniżenie ekspresji genu, aż do jego całkowitego wyciszenia. Najnowsze badania nad metylacją genu *BDNF* w DNA izolowanym z komórek krwi obwodowej u osób chorych na schizofrenię

i zdrowych nie przyniosły jednoznacznych rezultatów. W 2012 roku opublikowano pracę sugerującą, że metylacja BDNF zmniejsza ryzyko choroby, a rok później opisano badanie prowadzące do przeciwnego wniosku [35, 36]. Ponadto autorzy nowszej publikacji zaobserwowali, że poziom metylacji jest związany z płcią.

### Białko BDNF w mózgu – badania post mortem

Współczesne możliwości diagnostyki medycznej pozwalają na określenie zawartości BDNF w tkance mózgu jedynie post mortem. Ograniczeniem tego rodzaju analiz jest niewielka liczebność próby. Porównanie stężenia białka w korze przedczołowej osób chorych na schizofrenię i osób zdrowych ujawniło różnice między tymi grupami w dwóch niezależnych badaniach. Kierunki stwierdzanych zależności były odmienne: w pierwszym badaniu stwierdzono zwiększenie, a w drugim zmniejszenie stężenia BDNF w tkance pacjentów [37, 38]. Co istotne, w drugiej pracy opisano podwyższony poziom badanej neurotrofiny w korze mózgowej osób chorych, ale obniżony w hipokampie (w porównaniu z grupą kontrolną) [38]. Zróżnicowanie stężenia BDNF pomiędzy obszarami mózgu sugeruje, by ostrożnie interpretować wyniki oznaczeń BDNF we krwi obwodowej, ponieważ nie odzwierciedlają one tego, co dzieje się w danym obszarze.

### Białko BDNF w surowicy krwi obwodowej

Liczne badania wykazały, że poziom białka BDNF w surowicy krwi jest obniżony u osób z diagnozą schizofrenii w porównaniu z osobami zdrowymi. Zależność tę zaobserwowano zarówno u osób nieleczonych farmakologicznie [26, 39–41], jak i u osób w trakcie terapii neuroleptykami [39, 42–44]. Kiedy w jednym z badań uwzględniono wpływ wskaźnika BMI (body mass index; wskaźnik masy ciała) uczestników, różnica stężenia BDNF pomiędzy grupami okazała się nieistotna statystycznie [44]. Według autorów niski poziom badanej neurotrofiny może zwiększać ryzyko przyrostu masy ciała u kobiet leczonych przeciwpsychotycznie. Hipoteza ta warta jest sprawdzenia i wydaje się prawdopodobna w świetle badań na zwierzętach. Fenotypem charakterystycznym dla myszy BDNF +/- – pozbawionych jednej kopii genu, zatem produkujących mniej białka, jest otyłość [45]. Z drugiej strony wyniki najnowszych badań sugerują brak zależności pomiędzy BMI a poziomem BDNF w surowicy pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii [46].

### Białko BDNF w surowicy krwi obwodowej: izoformy

Po zastosowaniu odczynników wiążących specyficznie dojrzały BDNF nie stwierdzono różnicy stężeń BDNF w surowicy pomiędzy grupami chorych i pacjentów leczonych kłozapiną [47]. W publikacji z 2011 roku oznaczono w surowicy stężenia trzech izoform białka: białka prekursorowego (pro-BDNF), formy dojrzałej (mat-BDNF) oraz „skróconej” (truncated-BDNF), która powstaje w wyniku cięcia pro-BDNF w obrębie sekwencji sygnałowej. Okazało się, że dla osób chorych na schizofrenię

charakterystyczny jest mniejszy udział truncated-BDNF w porównaniu z pozostałymi formami białka. Dodatkowo zmniejszenie stężenia białka w formie „skróconej” wiązało się z poważniejszymi deficytami poznawczymi oraz większym nasileniem objawów psychopatologicznych [48]. Rola „skróconej” formy BDNF nie została dotychczas wyjaśniona, wydaje się natomiast, że występujące w schizofrenii nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu nerwowego mogą być związane z zaburzeniami właściwej obróbki proteolitycznej BDNF lub uwalniania poszczególnych izoform tego białka.

#### Białko BDNF w osoczu krwi obwodowej

Wyniki analiz poziomu BDNF w osoczu osób chorych na schizofrenię i zdrowych nie są tak spójne jak rezultaty oznaczeń w surowicy krwi. W jednym z badań zaobserwowano niższy poziom czynnika neurotroficznego u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia niż u osób z grupy kontrolnej, nie podano jednak, czy różnica pozostała istotna statystycznie po 11 tygodniach terapii [49]. Dwie inne analizy przyniosły odwrotny wynik [50, 51], a do badań kwalifikowano osoby w trakcie leczenia farmakologicznego. Interesującym uzupełnieniem są dane uzyskane z analizy poziomu BDNF we krwi pełnej. Tym razem między grupami pacjentów a kontrolną nie stwierdzono różnic [42]. Być może zatem to nie zawartość BDNF we krwi różni osoby chore oraz zdrowe i uprawniona jest hipoteza, że w schizofrenii zaburzony jest mechanizm gromadzenia neurotrofiny w płytkach krwi i jej uwalniania z płytek w wyniku aktywacji.

#### Terapia farmakologiczna a poziom BDNF we krwi

Części badaczy udało się uchwycić zmiany stężenia BDNF we krwi następujące w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego. Zaobserwowano wzrost poziomu białka w surowicy po terapii risperidonem: po 11 [49] i czterech tygodniach (jedynie w podgrupie mężczyzn) [52], zaś w dwóch innych publikacjach, w tym w na podstawie metaanalizy z 2012 roku, opisano brak wpływu leczenia tym neuroleptykiem na stężenie BDNF [39, 53]. Ta sama metaanaliza wykazała, że poziom BDNF podnosi się po leczeniu olanzapiną [53]. Stwierdzono też, że terapia kłozapiną nie wiąże się ze zmianą stężenia neurotrofiny po czterech tygodniach [52]. Przytoczone dane nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Należy wziąć pod uwagę, że leki przeciwpsychotyczne o odmiennych mechanizmach działania w układzie nerwowym mogą różnić się także wpływem wywieranym na produkcję i uwalnianie BDNF.

#### Związek poziomu BDNF we krwi z innymi zmiennymi

W populacji osób chorych na schizofrenię badano nie tylko stężenie BDNF, ale także związek poziomu białka z różnymi zmiennymi. Oczywiście wydaje się poszukiwanie zależności pomiędzy stężeniem neurotrofiny a nasileniem objawów choroby. Część badaczy potwierdziła ujemną korelację stężenia BDNF z wynikiem uzyskanym w skali PANSS: w podskali objawów pozytywnych [34, 40] i negatywnych [40, 54]. Zaobserwowano również, że wysoki poziom neurotrofiny wiąże się z większymi moż-



liwościami werbalnymi [50], a niski poziom „skróconej” formy białka – z deficytami poznawczymi [48]. Zaobserwowano pozytywną korelację między stężeniem BDNF i paleniem tytoniu [46, 54]. Wyniki badań na zwierzętach wskazują na stymulację ekspresji BDNF przez nikotynę, choć nie wszyscy autorzy potwierdzają te doniesienia [41, 52]. W jednej z publikacji opisano również pozytywny związek między stężeniem białka w surowicy a poziomem jakości życia pacjentów [55].

### Podsumowanie

Nasza wiedza na temat genu BDNF, jego produktów oraz procesów, w których uczestniczą, nadal jest znikoma. Wydaje się, że dopiero niedawno zaczęliśmy dostrzegać złożoność zjawisk związanych z tą neurotrofiną.

Ci, którzy poszukują użytecznych w psychiatrii biomarkerów, coraz częściej zwracają się ku specyficznym analizom, na podstawie których trudno formułować ogólne wnioski. Na obecnym etapie rozwoju nauki nadal zasadniczym elementem procesu diagnostycznego jest badanie psychiatryczne.

### Piśmiennictwo

1. Hanson IM, Seawright A, van Heyningen V. *The human BDNF gene maps between FSHB and HVBS1 at the boundary of 11p13-p14*. Genomics 1992; 13: 1331–1333.
2. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. *Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters*. Genomics 2007; 90: 397–406.
3. Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL. *New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function*. J. Neurosci. 2009; 29: 12764–12767.
4. Patapoutian A, Reichardt LF. *Trk receptors: mediators of neurotrophin action*. Curr. Opin. Neurobiol. 2001; 11: 272–280.
5. Barbacid M. *Neurotrophic factors and their receptors*. Curr. Opin. Cell Biol. 1995; 7: 148–155.
6. Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD. i wsp. *ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin*. J. Neurosci. 2005; 25: 5455–5463.
7. Djalali S, Hölte M, Grosse G, Rothe T, Stroh T, Grosse J. i wsp. *Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on glial cells and serotonergic neurones during development*. J. Neurochem. 2005; 92: 616–627.
8. Huang EJ, Reichardt LF. *Neurotrophins: roles in neuronal development and function*. Ann. Rev. Neurosci. 2001; 24: 677–736.
9. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A. i wsp. *The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function*. Cell 2003; 112: 257–269.
10. Binder DK, Scharfman HE. *Brain-derived neurotrophic factor*. Growth Factors 2004; 22: 123–131.
11. Woo NH, Teng HK, Siao CJ, Chiaruttini C, Pang PT, Milner TA. i wsp. *Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression*. Nat. Neurosci. 2005; 8: 1069–1077.

12. Mowla SJ, Pareek S, Farhadi HF, Petrecca K, Fawcett JP, Seidah NG. i wsp. *Differential sorting of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons*. J. Neurosci. 1999; 19: 2069–2080.
13. Paredes D, Granholm AC, Bickford PC. *Effects of NGF and BDNF on baseline glutamate and dopamine release in the hippocampal formation of the adult rat*. Brain Res. 2007; 1141: 56–64.
14. Xing B, Guo J, Meng X, Wei SG, Li SB. *The dopamine D1 but not D3 receptor plays a fundamental role in spatial working memory and BDNF expression in prefrontal cortex of mice*. Behav. Brain Res. 2012; 235: 36–41.
15. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. *Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier*. Neuropharmacology 1998; 37: 1553–1561.
16. Karege F, Schwald M, Cisse M. *Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets*. Neurosci. Lett. 2002; 328: 261–264.
17. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN. i wsp. *Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor*. FEBS Lett. 2000; 470: 113–117.
18. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J. i wsp. *Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation*. Thromb. Haemost. 2002; 87: 728–734.
19. Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, Zhang F, Breen G, Yates P. i wsp. *BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population*. Mol. Psychiatry 2005; 10: 208–212.
20. Rosa A, Cuesta MJ, Fatjó-Vilas M, Peralta V, Zarzuela A, Fañanás L. *The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study*. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2006; 141B: 135–138.
21. Smith GN, Thornton AE, Lang DJ, MacEwan GW, Ehmann TS, Kopala LC. i wsp. *Hippocampal volume and the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in first episode psychosis*. Schizophr. Res. 2012; 134: 253–259.
22. Gratacòs M, González JR, Mercader JM, de Cid R, Urretavizcaya M, Estivill X. *Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2007; 61: 911–922.
23. Zhou DH, Yan QZ, Yan XM, Li CB, Fang H, Zheng YL. i wsp. *The study of BDNF Val66Met polymorphism in Chinese schizophrenic patients*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2010; 34: 930–933.
24. Golimbet VE, Korovaitseva GI, Abramova LI, Kasparov SV, Uvarova LG. *Association between the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia in Russians*. Mol. Biol. (Mosk.) 2008; 42: 599–603.
25. Hawi Z, Straub RE, O’Neill A, Kendler KS, Walsh D, Gill M. *No linkage or linkage disequilibrium between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dinucleotide repeat polymorphism and schizophrenia in Irish families*. Psychiatry Res. 1998; 81: 111–116.
26. Sotiropoulou M, Mantas C, Bozidis P, Marselos M, Mavreas V, Hyphantis T. i wsp. *BDNF serum concentrations in first psychotic episode drug-naïve schizophrenic patients: Associations with personality and BDNF Val66Met polymorphism*. Life Sci. 2013; 92: 305–310.
27. Kawashima K, Ikeda M, Kishi T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kimoshita Y. i wsp. *BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis*. Schizophr. Res. 2009; 112: 72–79.



28. Baig BJ, Whalley HC, Hall J, McIntosh AM, Job DE, Cunningham-Owens DG. i wsp. *Functional magnetic resonance imaging of BDNF val66met polymorphism in unmedicated subjects at high genetic risk of schizophrenia performing a verbal memory task*. Psychiatry Res. 2010; 183: 195–201.
29. Kayahan B, Kaymaz BT, Altıntoprak AE, Aktan Ç, Veznedaroğlu B, Kosova B. *The lack of association between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphisms and schizophrenia in a group of Turkish population*. Neurol. Psychiatry Brain Res. 2013; 19: 102–108.
30. Chen SL, Lee SY, Chang YH, Chen SH, Chu CH, Wang TY. i wsp. *The BDNF Val66Met polymorphism and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in Han Chinese patients with bipolar disorder and schizophrenia*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2014; 51: 99–104.
31. Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Ohta K. i wsp. *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms*. Neurosci. Lett. 2006; 401: 1–5.
32. Chao HM, Kao HT, Porton B. *BDNF Val66Met variant and age of onset in schizophrenia*. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2008; 147B: 505–506.
33. Szekeres G, Juhász A, Rimanóczy A, Kéri S, Janka Z. *The C270T polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with schizophrenia*. Schizophr. Res. 2003; 6: 15–18.
34. Xiu MH, Hui L, Dang YF, Hou TD, Zhang CX, Zheng YL. i wsp. *Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2009; 33: 1508–1512.
35. Kordi-Tamandani DM, Sahranavard R, Torkamanzahi A. *DNA methylation and expression profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and dopamine transporter (DAT1) genes in patients with schizophrenia*. Mol. Biol. Rep. 2012; 39: 10889–10893.
36. Ikegame T, Bundo M, Sunaga F, Asai T, Nishimura F, Yoshikawa A. i wsp. *DNA methylation analysis of BDNF gene promoters in peripheral blood cells of schizophrenia patients*. Neurosci. Res. 2013; 77: 208–214.
37. Issa G, Wilson C, Terry AV Jr, Pillai A. *An inverse relationship between cortisol and BDNF level in schizophrenia: Data from human postmortem and animal studies*. Neurobiol. Dis. 2010; 39: 327–333.
38. Durany N, Michel T, Zöchling R, Boissl KW, Cruz-Sánchez FF, Riederer P. i wsp. *Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses*. Schizophr. Res. 2001; 52: 79–86.
39. Pırıldar Ş, Gönül AS, Taneli F, Akdeniz F. *Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2004; 28: 709–713.
40. Rizos EN, Rontos I, Laskos E, Arsenis G, Michalopoulou PG, Vasilopoulos D. i wsp. *Investigation of serum BDNF levels in drug-naïve patients with schizophrenia*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2008; 32: 1308–1311.
41. Jindal RD, Pillai AK, Mahadik SP, Eklund K, Montrose DM, Keshavan MS. *Decreased BDNF in patients with antipsychotic naïve first episode schizophrenia*. Schizophr. Res. 2010; 119: 47–51.
42. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T. i wsp. *Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients*. Psychiatry Res. 2002; 110: 249–257.

43. Grillo RW, Ottoni GL, Leke R, Souza DO, Portela LV, Lara DR. *Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics*. J. Psychiatr. Res. 2007; 41: 31–35.
44. Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Xu Q. i wsp. *Serum BDNF levels and weight gain in schizophrenic patients on long-term treatment with antipsychotics*. J. Psychiatr. Res. 2007; 41: 997–1004.
45. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. *BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice*. EMBO J. 2000; 19: 1290–1300.
46. Nurjono M, Tay YH, Lee J. *The relationship between serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and cardiometabolic indices in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2014; 157: 244–248.
47. Yamamori H, Hashimoto R, Ishima T, Kishi F, Yasuda Y, Ohi K. i wsp. *Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine*. Neurosci. Lett. 2013; 556: 37–41.
48. Carlino D, Leone E, Di Cola F, Baj G, Marin R, Dinelli G. i wsp. *Low serum truncated-BDNF isoform correlates with higher cognitive impairment in schizophrenia*. J. Psychiatr. Res. 2011; 45: 273–279.
49. Chen SL, Lee SY, Chang YH, Chen SH, Chu CH, Tzeng NS. i wsp. *Inflammation in patients with schizophrenia: the therapeutic benefits of risperidone plus add-on dextromethorphan*. J. Neuroimmune Pharmacol. 2012; 7: 656–664.
50. Asevedo E, Gadelha A, Noto C, Mansur RB, Zugman A, Belangero SI. i wsp. *Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia*. J. Psychiatr. Res. 2013; 47: 1376–1382.
51. Domenici E, Wille DR, Tozzi F, Prokopenko I, Miller S, McKeown A. i wsp. *Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections*. PLoS ONE 2010; 5: e9166.
52. Chen CC, Huang TL. *Effects of antipsychotics on the serum BDNF levels in schizophrenia*. Psychiatry Res. 2011; 189(3): 327–330.
53. Lin PY. *Increase in brain-derived factor in patients with schizophrenia treated with olanzapine: a systemic review and meta-analysis*. J. Exp. Clin. Med. 2012; 4(2): 119–124.
54. Zhang XY, Xiu MH, Chen DC, Yang FD, Wu GY, Lu L. i wsp. *Nicotine dependence and serum BDNF levels in male patients with schizophrenia*. Psychopharmacology 2010; 212: 302–307.
55. Vinogradov S, Fisher M, Holland C, Shelly W, Wolkowitz O, Mellon SH. *Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia?* Biol. Psychiatry 2009; 66: 549–553.

Adres: Tadeusz Nasierowski  
Katedra i Klinika Psychiatryczna WUM  
00-665 Warszawa, ul. Nowowiejska 27

Otrzymano: 5.12.2014

Zrecenzowano: 27.01.2015

Przyjęto do druku: 28.01.2015