

## Neurotrofinas na epilepsia do lobo temporal

Ludmyla Kandratavicius, Mariana Raquel Monteiro, Raquel Araujo do Val-da Silva,  
João Pereira Leite

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

### RESUMO

**Introdução:** As neurotrofinas NGF, BDNF, NT-3 e NT-4 são os principais representantes da família das neurotrofinas no sistema nervoso central de mamíferos. Estão presentes em estágios específicos do crescimento e sobrevivência neuronal como a divisão celular, diferenciação e axogênese e também nos processos naturais de morte celular neuronal. A atividade biológica das neurotrofinas é mediada pelos receptores de tropomiosina quinase Trk. NGF ativa principalmente os receptores TrkA, BDNF e NT-4 interagem com os receptores TrkB e NT-3 com TrkC. Todas as NTs também podem se ligar, com menor afinidade, ao receptor p75<sup>NTR</sup>. Nesta breve revisão serão levantadas as principais evidências sobre o papel e expressão das principais neurotrofinas no hipocampo, com ênfase nas alterações que ocorrem em modelos animais de epilepsia. **Resultados:** As neurotrofinas parecem ter um papel chave na plasticidade sináptica relacionada à epilepsia, onde elas poderiam agir tanto como fatores promotores da epileptogênese quanto como substâncias anti-epiléptogênicas endógenas. Além disso a expressão dos genes que codificam os fatores neurotróficos e seus receptores pode ser alterada pela atividade de crises em diversos modelos de epilepsia. **Conclusão:** Vários estudos têm demonstrado a relação entre a expressão das neurotrofinas e as alterações na plasticidade dos circuitos neuronais que ocorrem após danos cerebrais, tais como a epilepsia. O conhecimento das alterações na expressão das neurotrofinas na plasticidade neuronal pode nos auxiliar a entender como estas moléculas participam dos mecanismos epileptogênicos e dessa forma, dar início ao estudo de novas terapias e ao desenvolvimento de novas drogas que auxiliem no tratamento da epilepsia.

**Unitermos:** Epilepsia do lobo temporal, neurotrofinas, receptores de neurotrofinas.

### ABSTRACT

#### *Neurotrophins in temporal lobe epilepsy*

**Introduction:** NGF, BDNF, NT-3 and NT-4 are the major neurotrophins in the mammal central nervous system. These proteins play key roles in development of the nervous system, but they are also responsible for important functions in the adult brain, such as trophic support of adult neurons, cell plasticity and death. The neurotrophins activate three different members of the tropomyosin-related kinase (Trk) family of receptor tyrosine kinases. These three receptors exhibit distinct affinities for different neurotrophins, with NGF activating TrkA, BDNF and NT-4 activating TrkB, and NT-3 predominantly activating TrkC. All NTs can also interact with the receptor p75<sup>NTR</sup>, a member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. **Results:** NTs have a key role also in the neuronal plasticity related to epilepsy, and they are able to act as epileptogenic factors and anti-epileptogenic endogenous factors. Besides that, several studies have shown that *status epilepticus* and chronic seizures may alter gene and protein expression of these factors. **Conclusion:** Here, we briefly give a short review of current knowledge of the roles and expression of the major neurotrophins in the hippocampus, with emphasis to the changes that occur in animal models of epilepsy. The knowledge on how the mechanisms underlying the multiplicity of biological functions in which the neurotrophins take part may provide us key insights into the cellular mechanisms of neuronal function in health and disease.

**Keywords:** Temporal lobe epilepsy, neurotrophins, neurotrophin receptors.

## NEUROTROFINAS E SEUS RECEPTORES

As neurotrofinas estão presentes em estágios específicos do crescimento e sobrevivência neuronal como a divisão celular, diferenciação e axogênese e também em processos de morte celular neuronal<sup>1</sup>.

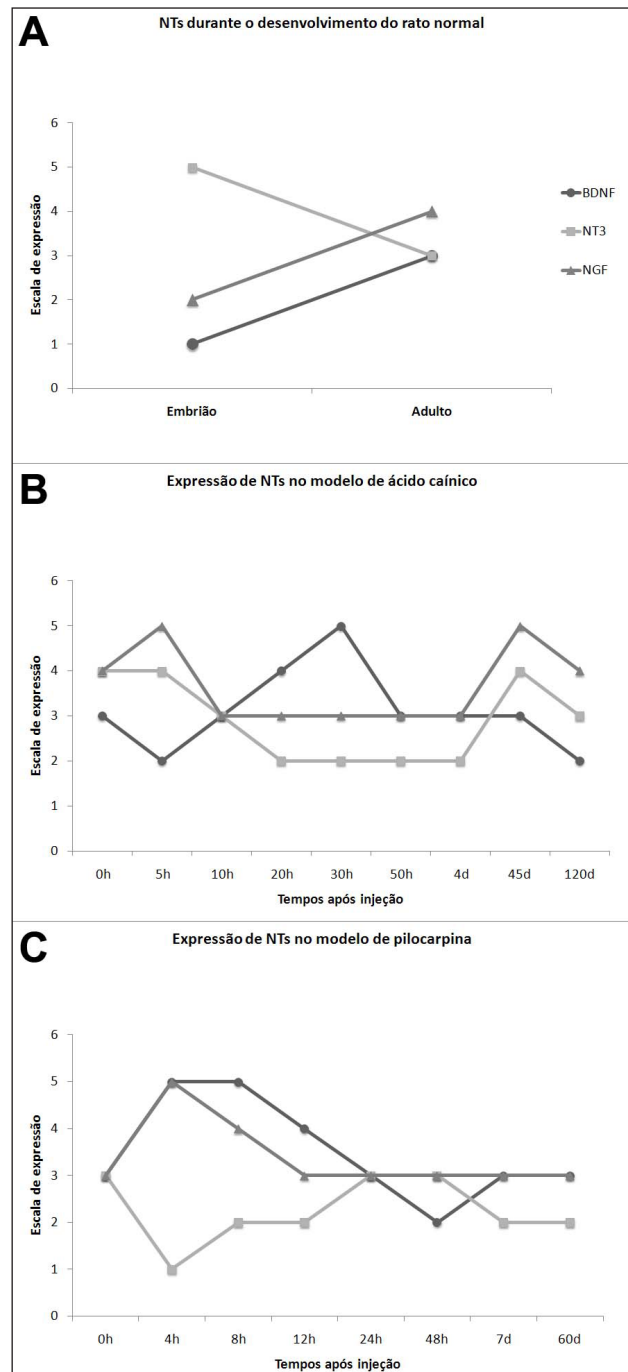
No sistema nervoso central de mamíferos, os principais representantes da família das neurotrofinas (NTs) são: o NGF (fator de crescimento de nervo, do inglês *nerve growth factor*), o BDNF (fator neurotrófico derivado de cérebro, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*), e as neurotrofinas NT-3 e NT-4<sup>2</sup>. Todos eles são sintetizados na forma de moléculas precursoras e são processadas no interior das células por furinas ou pró-hormônio convertases, ou extracelularmente por plasminas ou metaloproteases da matriz, dando origem às formas maduras das neurotrofinas<sup>3</sup>. Nesta revisão, daremos ênfase às formas maduras, que existem na forma de homodímeros e se ligam a receptores específicos tirosina-quinase (Trk), provocando sua dimerização e ativação. Existem três tipos de receptores Trk: TrkA, cujo ligante é NGF; TrkB, cujos ligantes são BDNF e NT-4; e TrkC, ao qual se liga NT-3<sup>4</sup>. Todas as NTs também podem se ligar, com menor afinidade que a ligação aos receptores Trk, ao receptor p75<sup>NTR</sup>, membro da família do fator de necrose tumoral. Usualmente, a ligação de neurotrofinas maduras ao receptor p75<sup>NTR</sup> desencadeia cascatas de sobrevivência neuronal, enquanto que a ligação de pró-NTs a ele ativa cascatas apoptóticas<sup>5</sup>.

As neurotrofinas apresentam expressões diferenciadas ao longo do desenvolvimento do sistema nervoso central. Durante o desenvolvimento do sistema nervoso, os níveis de NT3 são maiores nas fases iniciais e diminuem ao longo do desenvolvimento. O contrário ocorre com BDNF e NGF, cuja expressão aumenta durante o desenvolvimento. Como pode ser visto na Figura 1 (A), estas três moléculas apresentam expressão que é desenvolvimento-regulada, e todas são expressas no hipocampo adulto<sup>6</sup>.

## NEUROTROFINAS NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL E EM MODELOS ANIMAIS DE EPILEPSIA

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia focal em adultos, sendo responsável por 40% dos casos de epilepsia nesta população<sup>14</sup>. A ELT pode ser subdividida em mesial e neocortical ou lateral, de acordo com a origem e semiologia das crises<sup>15</sup>.

A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) corresponde a aproximadamente 60% dos casos de ELT<sup>16</sup>. A importância clínica da ELTM decorre de sua alta prevalência e elevada proporção de pacientes com crises epilépticas refratárias ao tratamento medicamentoso<sup>17,18</sup>. A esclerose hipocampal (EH) é a etiologia encontrada em 50-70% dos pacientes com ELTM refratária ao tratamento clínico<sup>19,20</sup>.



**Figura 1.** Alterações associadas ao tempo nos níveis de expressão hipocampal das NTs (BDNF, NT-3 e NGF) em ratos normais e epiléticos: do padrão de expressão em diferentes fases do desenvolvimento hipocampal normal (A); da expressão de NTs nas fases aguda, latente e crônica no modelo de ácido cálcico (B); e da expressão de NTs nas fases aguda, latente e crônica no modelo de pilocarpina (C). Em todas as figuras os valores de expressão das NTs foram representados por uma escala arbitrária, onde: 0 = ausente, 1 = expressão muito baixa, 2 = expressão baixa, 3 = expressão média, 4 = expressão alta, e 5 = expressão muito alta. Cada gráfico foi construído com base nos estudos de: Maisonpierre e colaboradores<sup>6</sup> (A); Katoh-Semba e colaboradores<sup>7</sup> e Shetty e colaboradores<sup>8</sup> (B); e Poulsen e colaboradores<sup>9</sup>, Schmidt-Kastner e Olson<sup>10</sup>, Mudò e colaboradores<sup>11</sup>, Marcinkiewicz e colaboradores<sup>12</sup>, e French e colaboradores<sup>13</sup> (C).

Diferentes tipos de modelos animais de epilepsia podem ser produzidos a partir da aplicação sistêmica ou localizada de substâncias químicas como o ácido cáinico e pilocarpina, ou por estimulação elétrica artificial de determinadas regiões do cérebro, como os modelos de abrasamento ou eletro-estimulação (do inglês *kindling*). Nestes modelos ocorre um estado de atividade epiléptica contínua denominado *Status Epilepticus* (SE), seguido por um período latente livre de crises epilépticas. Após este período, iniciam-se crises espontâneas recorrentes<sup>21</sup>.

Os modelos de SE mimetizam a condição humana, na qual um indivíduo normal após sofrer um episódio de SE torna-se epiléptico, desenvolvendo crises recorrentes. Assim, ratos que sobrevivem a um episódio de SE e passam a ter

crises convulsivas espontâneas e recorrentes podem ser um modelo útil de epilepsia do lobo temporal (ELT) humana<sup>22</sup>.

As neurotrofinas (NTs) parecem ter um papel chave na plasticidade sináptica relacionada à epilepsia, onde podem agir tanto como fatores promotores da epileptogênese quanto como substâncias antiepileptogênicas endógenas<sup>23</sup>. A atividade de crise causa alterações na expressão de fatores de crescimento que perduram da fase aguda a fase crônica da epileptogênese<sup>24</sup>, e também altera a expressão de receptores de NTs<sup>7</sup>.

Vários estudos têm demonstrado a relação entre a expressão das neurotrofinas e as alterações na plasticidade dos circuitos neuronais que ocorrem após danos cerebrais, tais como a epilepsia (Tabela 1).

**Tabela 1.** Expressão de neurotrofinas em epilepsia.

<b>Autores</b>	<b>Molécula Investigada</b>	<b>Resultados</b>
Merlio et al. (1993) <sup>25</sup>	TrkB	Aumento transitório do RNAm dos receptores TrkB no giro denteado após isquemia, hipoglicemia e crises por abrasamento.
Kokaia et al. (1996) <sup>26</sup>	NGF, NT3, BDNF, TrkB e TrkC	Aumento na expressão das neurotrofinas BDNF, NGF, NT3, TrkB e TrkC no giro denteado.
Elmer et al. (1997) <sup>27</sup>	BDNF, TrkB e NT3	Camundongos heterozigotos para o gene do NT3 apresentam crises por abrasamento mais amenas e um aumento na expressão do RNAm do BDNF e TrkB induzido por crise nas células granulares do giro denteado.
Garcia et al. (1997) <sup>24</sup>	BDNF e NT3	Aumento do RNAm de BDNF e diminuição do RNAm de NT3 após crise induzida por ácido cáinico.
Roux et al. (1999) <sup>28</sup>	p75 <sup>NTR</sup>	A expressão dos receptores p75 <sup>NTR</sup> aumenta após crises.
Binder et al. (1999) <sup>29</sup>	TrkB	A infusão de TrkB (mas não de TrkA ou TrkC) inibiu o desenvolvimento de crises por abrasamento.
Binder et al. (1999) <sup>30</sup>	Trk	Crises induzem aumento na imunoreatividade das formas fosforiladas de Trk.
Vezzani et al. (1999) <sup>31</sup>	BDNF	As crises aumentam a imunoreatividade de BDNF desde o corpos celulares até as fibras neuronais de uma maneira tempo e região dependente.
Xu et al. (2002) <sup>32</sup>	NT3, TrkA e TrkC	Infusão contínua de NT-3 induz neobrotamento em ratos não abrasados e inibe o neobrotamento em ratos abrasados, além de retardar o início das crises e diminuir a expressão de TrkA e TrkC no hipocampo.
Lähteinen et al. (2003) <sup>33</sup>	BDNF e TrkB	Não houve mudanças na epileptogênese nem na severidade da epilepsia em camundongos modificados para excessiva expressão de TrkB e aumento da sinalização por BDNF.
Shetty et al. (2003) <sup>8</sup>	BDNF, NT3 e NGF	Em modelo de ácido cáinico, os níveis hipocampais de BDNF e NGF foram maiores logo após as crises, enquanto que os níveis de NT3 estavam maiores alguns dias após as crises.
Xu et al. (2004) <sup>34</sup>	BDNF e Trk	Infusão contínua de BDNF diminuiu os níveis de receptores Trk fosforilados.
Dinocourt et al. (2006) <sup>35</sup>	TrkB	Aumento dos níveis de BDNF e TrkB de 24-48 horas após transecção das colaterais de Schaffer.
Ullal et al. (2007) <sup>36</sup>	NT3 e BDNF	Crises por abrasamento aumentam os níveis de BDNF no hipocampo e a administração de NT3 diminui os níveis de BDNF em hipocampus abrasados eletricamente e controles.

A primeira neurotrofina foi descoberta na década de 1950: o fator de crescimento do nervo ou NGF<sup>37,38</sup>, molécula que em 1986 rendeu o Prêmio Nobel a dois dos principais investigadores, Rita Levi-Montalcini e Stanley Cohen. O NGF já foi apontado como a molécula do amor apaixonado, sendo uma das principais razões bioquímicas da paixão desenfreada, normalmente com duração máxima de um ano<sup>39</sup>. Além do seu papel na interação social entre os seres humanos e no desenvolvimento de cones de crescimento, como já citados, o NGF também pode participar ativamente da epileptogênese. O bloqueio de sua ação biológica em modelo animal de abrasamento retarda o desenvolvimento de crises e inibe o brotamento axonal aberrante das fibras musgosas<sup>40</sup>. No mesmo modelo, a administração intraventricular de NGF acelera o aparecimento das crises e aumenta o brotamento<sup>41</sup>.

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é amplamente distribuído no cérebro de roedores adultos, apresentando níveis mais altos em estruturas associadas com a epilepsia e a plasticidade sináptica, como a formação hipocampal. Estudos da ação endógena<sup>42</sup> e exógena<sup>43</sup> do BDNF sugerem um papel protetor para esta substância. O aumento da síntese de BDNF desencadeada por insultos em certas populações neuronais também parece ser uma resposta protetora, neutralizando a morte neuronal<sup>44</sup>. O fator de crescimento BDNF também é tido como molécula-chave no processo epileptogênico, já que participa diretamente da formação normal e aberrante das fibras musgosas e é normalmente encontrado com expressão elevada em modelos animais de epilepsia e em humanos<sup>45</sup>.

De fato, Reibel e colaboradores<sup>46</sup> sugeriram que a expressão hipocampal de BDNF induzida por crises pode constituir um mecanismo regulatório endógeno capaz de reprimir a epileptogênese hipocampal. Esta repressão da epileptogênese pode ocorrer devido a uma inibição na afinidade do BDNF com seu receptor TrkB, culminando em uma diminuição da responsividade ao BDNF<sup>34</sup>.

Ao contrário do que ocorre após a administração de NGF e NT3, a administração de BDNF não tem efeito no brotamento das fibras musgosas em ratos abrasados ou em controles. Estes resultados sugerem que os efeitos do BDNF na epileptogênese não são modulados por sua ação no brotamento, mas por seus efeitos na excitabilidade, já que o BDNF exógeno pode facilitar a indução de crises quando aplicado agudamente<sup>34</sup>.

NT-3 atua de forma semelhante à glicina sobre receptores NMDA, provocando sua rápida abertura e influxo de cálcio<sup>47</sup>. Esta neurotrofina também está intimamente relacionada ao mecanismo de brotamento de colaterais axonais durante o processo de epileptogênese. A infusão contínua de NT-3 no ventrículo lateral retarda o desenvolvimento de crises e diminui o brotamento em modelo de cainato<sup>32</sup>, enquanto seu aumento em pequena

escala é indutor de crises e se correlaciona com o período de gênese das fibras musgosas aberrantes<sup>8</sup>. Crises induzidas por ácido caínico ou pilocarpina causam diminuição nos níveis de NT3 nas fases aguda e latente, retomando os níveis basais na fase crônica (Figura 1, B e C).

A sinalização intra e intercelular tem um papel crítico no desenvolvimento do sistema nervoso central, no qual a efetividade dos circuitos formados depende das células passarem por estágios apropriados de migração, diferenciação, integração e conectividade<sup>48</sup>. Na epilepsia, que implica em reconstrução de diversos circuitos complexos do sistema nervoso central, as sinalizações que comandam a formação de um sistema íntegro são em grande parte re-evocadas. Por exemplo, neurônios piramidais corticais em degeneração levam células vizinhas a um aumento de expressão de RNAm de BDNF, NT-3 e NT-4/5<sup>49</sup>; elementos do citoesqueleto (microfilamentos de actina, microtúbulos e neurofilamentos) podem ser regulados por neurotrofinas<sup>50</sup>; aplicação de NT-3 e BDNF em cultura de neurônios hipocampais provoca aumento do cálcio intracelular e rapidamente aumenta a atividade sináptica<sup>51</sup>, sendo esta regulação relacionada a canais de cálcio voltagem-dependentes do tipo Q e L, funcionando também de forma autócrina<sup>52</sup>.

A ativação de receptores muscarínicos e nicotínicos no hipocampo causa alterações em todas neurotrofinas, como mostrado na Figura 1C e no estudo de French e colaboradores<sup>13</sup>, no qual verificaram o aumento de RNAm de NGF e BDNF após administração de carbacol e pilocarpina e diminuição do RNAm de NT3. Resultados semelhantes foram obtidos em outros estudos utilizando o modelo de pilocarpina<sup>11,12</sup>. As alterações nos níveis de expressão das neurotrofinas que ocorrem *in vivo* parecem também acontecer *in vitro*, como visto por Poulsen e colaboradores<sup>9</sup> em experimentos de cultura de fatias hipocampais de rato expostas à pilocarpina por seis horas durante duas semanas.

Na epilepsia do lobo temporal humana sabe-se que o aumento de expressão de RNAm de neurotrofinas pelas células granulares correlaciona-se tanto com a densidade neuronal (inversamente proporcional à expressão de BDNF) quanto com a quantidade de brotamento (diretamente proporcional à expressão de BDNF e NT-3)<sup>53</sup>.

Sobre o fator de crescimento NT-4, sabe-se que o *status epilepticus* não induz nenhuma alteração na expressão de seu RNAm em modelo de lítio-pilocarpina<sup>11</sup>, e que não participa da epileptogênese em modelo de abrasamento<sup>54</sup>.

## CONCLUSÃO

Quase seis décadas após a identificação da primeira neurotrofina, muito já foi descoberto sobre o papel destas proteínas e de seus receptores em praticamente todas as áreas da neurociência. O sistema das neurotrofinas é

capaz de regular processos celulares vitais como a liberação de neurotransmissores, diferenciação e sobrevivência neuronal. A intrincada cascata molecular da qual as NTs são elementos-chave é passível de modulação, e resultados de melhora cognitiva em doença de Alzheimer já foram obtidos em modelo animal após modulação da expressão de NGF<sup>55</sup>. A compreensão dos mecanismos que regulam a expressão de NTs em outros processos degenerativos e nas epilepsias é de fundamental importância, e pode nos levar a abordagens terapêuticas efetivas e inovadoras também nestas doenças.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a todos os membros do Laboratório de Investigação em Epilepsias e às agências financiadoras FAPESP, CNPq, CAPES, FAEPA e PROEX pelos auxílios destinados a pesquisa e ensino.

## REFERÊNCIAS

- Barde YA. Trophic factors and neuronal survival. *Neuron* 1989;2:1525-1534.
- Thoenen H. The changing scene of neurotrophic factors. *Trends Neurosci* 1991;14:165-170.
- Allen SJ, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:175-191.
- Dawbarn D, Allen SJ. Neurotrophins and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;29:211-230.
- Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:603-614.
- Maisonpierre PC et al. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron* 1990;5:501-509.
- Katoh-Semba R, Takeuchi IK, Inaguma Y, Ito H, Kato K. Brain-derived neurotrophic factor, nerve growth and neurotrophin-3 selected regions of the rat brain following kainic acid-induced seizure activity. *Neurosci Res* 1999;35:19-29.
- Shetty AK, Zaman V, Shetty GA. Hippocampal neurotrophin levels in a kainate model of temporal lobe epilepsy: a lack of correlation between brain-derived neurotrophic factor content and progression of aberrant dentate mossy fiber sprouting. *J Neurochem* 2003;87:147-159.
- Poulsen FR, Lauterborn J, Zimmer J, Gall CM. Differential expression of brain-derived neurotrophic factor transcripts after pilocarpine-induced seizure-like activity is related to mode of Ca<sup>2+</sup> entry. *Neuroscience* 2004;126:665-676.
- Schmidt-Kastner R, Olson L. Decrease of neurotrophin-3 mRNA in adult rat hippocampus after pilocarpine seizures. *Exp Neurol* 1995;136:199-204.
- Mudo G, Jiang XH, Timmusk T, Biondi M, Belluardo N. Change in neurotrophins and their receptor mRNAs in the rat forebrain after status epilepticus induced by pilocarpine. *Epilepsia* 1996;37:198-207.
- Marcinkiewicz M et al. Pilocarpine-induced seizures are accompanied by a transient elevation in the messenger RNA expression of the prohormone convertase PC1 in rat hippocampus: comparison with nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor expression. *Neuroscience* 1997;76:425-439.
- French SJ, Humby T, Horner CH, Sofroniew MV, Rattray M. Hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA levels are altered by local administration of nicotine, carbachol and pilocarpine. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;67:124-136.
- Engel Jr J. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;26:141-150.
- Engel Jr J. Classification of epileptic disorders. *Epilepsia* 2001;42:316.
- Engel Jr J. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001;7:340-352.
- Engel Jr J. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology* 1998;51:1243-1244.
- Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001;42:357-362.
- Babb TL, Brown WJ. Neuronal, dendritic, and vascular profiles of human temporal lobe epilepsy correlated with cellular physiology in vivo. *Adv Neurol* 1986;44:949-966.
- Leite JP et al. Plasticity, synaptic strength, and epilepsy: what can we learn from ultrastructural data? *Epilepsia* 2005;46(Suppl 5):134-141.
- McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Sci STKE* 2006; re12.
- Harvey BD, Sloviter RS. Hippocampal granule cell activity and c-Fos expression during spontaneous seizures in awake, chronically epileptic, pilocarpine-treated rats: implications for hippocampal epileptogenesis. *J Comp Neurol* 2005;488:442-463.
- Gall CM. Seizure-induced changes in neurotrophin expression: implications for epilepsy. *Exp Neurol* 1993;124:150-166.
- Garcia ML, Garcia VB, Isackson PJ, Windebank AJ. Long-term alterations in growth factor mRNA expression following seizures. *Neuroreport* 1997;8:1445-1449.
- Merlio JP et al. Increased production of the TrkB protein tyrosine kinase receptor after brain insults. *Neuron* 1993;10:151-164.
- Kokaia Z et al. Seizure-induced differential expression of messenger RNAs for neurotrophins and their receptors in genetically fast and slow kindling rats. *Neuroscience* 1996;75:197-207.
- Elmer E et al. Suppressed kindling epileptogenesis and perturbed BDNF and TrkB gene regulation in NT-3 mutant mice. *Exp Neurol* 1997;145:93-103.
- Roux PP, Colicos MA, Barker PA, Kennedy TE. p75 neurotrophin receptor expression is induced in apoptotic neurons after seizure. *J Neurosci* 1999;19:6887-6896.
- Binder DK, Routbort MJ, McNamara JO. Immunohistochemical evidence of seizure-induced activation of trk receptors in the mossy fiber pathway of adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1999;19:4616-4626.
- Binder DK, Routbort MJ, Ryan TE, Yancopoulos GD, McNamara JO. Selective inhibition of kindling development by intraventricular administration of TrkB receptor body. *J Neurosci* 1999;19:1424-1436.
- Vezzani A et al. Brain-derived neurotrophic factor immunoreactivity in the limbic system of rats after acute seizures and during spontaneous convulsions: temporal evolution of changes as compared to neuropeptide Y. *Neuroscience* 1999;90:1445-1461.
- Xu B, Michalski B, Racine RJ, Fahnstock M. Continuous infusion of neurotrophin-3 triggers sprouting, decreases the levels of TrkA and TrkC, and inhibits epileptogenesis and activity-dependent axonal growth in adult rats. *Neuroscience* 2002;115:1295-1308.
- Lahtinen S, Pitkanen A, Koponen E, Saarelainen T, Castren E. Exacerbated status epilepticus and acute cell loss, but no changes in epileptogenesis, in mice with increased brain-derived neurotrophic factor signaling. *Neuroscience* 2003;122:1081-1092.
- Xu B, Michalski B, Racine RJ, Fahnstock M. The effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) administration on kindling induction, Trk expression and seizure-related morphological changes. *Neuroscience* 2004;126:521-531.
- Dinocourt C, Gallagher SE, Thompson SM. Injury-induced axonal sprouting in the hippocampus is initiated by activation of trkB receptors. *Eur J Neurosci* 2006;24:1857-1866.
- Ullal GR, Michalski B, Xu B, Racine RJ, Fahnstock M. NT-3 modulates BDNF and proBDNF levels in naive and kindled rat hippocampus. *Neurochem Int* 2007;50:866-871.
- Cohen S, Levi-Montalcini R. Purification and properties of a nerve growth-promoting factor isolated from mouse sarcoma 180. *Cancer Res* 1957;17:15-20.

38. 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.
39. Emanuele E et al. Raised plasma nerve growth factor levels associated with early-stage romantic love. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:288-294.
40. Rashid K et al. A nerve growth factor peptide retards seizure development and inhibits neuronal sprouting in a rat model of epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:9495-9499.
41. Adams B et al. Nerve growth factor accelerates seizure development, enhances mossy fiber sprouting, and attenuates seizure-induced decreases in neuronal density in the kindling model of epilepsy. *J Neurosci* 1997;17:5288-5296.
42. Larsson E, Nanobashvili A, Kokaia Z, Lindvall, O. Evidence for neuroprotective effects of endogenous brain-derived neurotrophic factor after global forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:1220-1228.
43. Beck T, Lindholm D, Castren E, Wree A. Brain-derived neurotrophic factor protects against ischemic cell damage in rat hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:689-692.
44. Lindvall O, Kokaia Z, Bengzon J, Elmer E, Kokaia, M. Neurotrophins and brain insults. *Trends Neurosci* 1994;17:490-496.
45. Koyama R, Ikegaya Y. To BDNF or not to BDNF: that is the epileptic hippocampus. *Neuroscientist* 2005;11:282-287.
46. Reibel S et al. Brain-derived neurotrophic factor delays hippocampal kindling in the rat. *Neuroscience* 2000;100:777-788.
47. Jarvis CR et al. Neurotrophin modulation of NMDA receptors in cultured murine and isolated rat neurons. *J Neurophysiol* 1997;78:2363-2371.
48. Snyder SH. Second messengers and affective illness. Focus on the phosphoinositide cycle. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:25-28.
49. Wang Y, Sheen VL, Macklis, J.D. Cortical interneurons upregulate neurotrophins in vivo in response to targeted apoptotic degeneration of neighboring pyramidal neurons. *Exp Neurol* 1998;154:389-402.
50. Labelle C, Leclerc N. Exogenous BDNF, NT-3 and NT-4 differentially regulate neurite outgrowth in cultured hippocampal neurons. *Brain Res Dev Brain Res* 2000;123:1-11.
51. Baldelli P, Forni PE, Carbone E. BDNF, NT-3 and NGF induce distinct new Ca<sup>2+</sup> channel synthesis in developing hippocampal neurons. *Eur J Neurosci* 2000;12:4017-4032.
52. Boukhaddaoui H, Sieso V, Scamps F, Valmier J. An activity-dependent neurotrophin-3 autocrine loop regulates the phenotype of developing hippocampal pyramidal neurons before target contact. *J Neurosci* 2001;21:8789-8797.
53. Mathern GW, Babb TL, Micevych PE, Blanco CE, Pretorius JK. Granule cell mRNA levels for BDNF, NGF, and NT-3 correlate with neuron losses or supragranular mossy fiber sprouting in the chronically damaged and epileptic human hippocampus. *Mol Chem Neuropathol* 1997;30:53-76.
54. He XP, Butler L, Liu X, McNamara JO. The tyrosine receptor kinase B ligand, neurotrophin-4, is not required for either epileptogenesis or tyrosine receptor kinase B activation in the kindling model. *Neuroscience* 2006;141:515-520.
55. Gu H, Long D, Song C, Li X. Recombinant human NGF-loaded microspheres promote survival of basal forebrain cholinergic neurons and improve memory impairments of spatial learning in the rat model of Alzheimer's disease with fimbria-fornix lesion. *Neurosci Lett* 2009;453:204-209.

**Endereço para correspondência:**

Ludmyla Kandratavicius  
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento  
Av. Bandeirantes, 3900 – 4º andar  
CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil  
E-mail: kandra@usp.br