

“Ingurunea nolakoa, neurogarapena halakoa”: burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoaren (BDNF) eragina fetu garaitik nerabezaro arte

(“How the environment is like, will be the neurodevelopment”: The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) from the fetal stage to adolescence)

Maialen Paniego¹, Aitziber Azurmendi,^{1,2,*}, Nerea Lertxundi^{1,2,3}

¹ Psikologia Fakultatea, UPV/EHU

² Biogipuzkoa Health Research Institute, Group of Environmental Epidemiology and Child Development, 20014 Donostia/San Sebastian, Spain

³ Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

LABURPENA: Neurogarapena, haurdunaldiko embrioia garaitik hasi eta nerabezaro arte luzatzen den aldaketa sekuentzia ordenatu, dinamiko eta egokitzale bat bezala definitzen da. Denboraldi honetan zehar, garun garapenaren bilakaera, faktore genetikoien eta inguruneko eragin eta esperientzien arteko elkarrekintzan gauzatzen da. Badirudi, haurdunaldia eta haurtzaroa bezalako etapa kritikoetan gertaturiko esperientziek, garunaren egitura eta funtzioa eraldatu dezaketen mekanismo epigenetikoien bidez, eta ondorioz, nahasmenduen zaugarritasunean inpaktu izango dutela. Inguruneko faktoreekiko sentikorra den eta gainera neurogarapenean funtsezko funtzioa betetzen duen faktore neurotrofiko bat, burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoa da (BDNF; *brain-derived neurotrophic factor*). BDNF maila egokiak neurogarapena behar bezala gauzatu dadin beharrezkoak direnez gero, eman daitezkeen aldaketek, garun-gune batzuen ezohiko funtzionamendua sorrarazi dezakete, nahasmendu neuropsikiatrikoen zaugarritasuna handituz. Lan honek beraz, neurogarapenean eragina duten haurdunaldiko, haurtzaroko eta nerabezaro faktore ezberdinak identifikatzea eta BDNF-ak inguruneko faktoreen eta neurogarapenaren arteko harremanean duen zeregina azaltzea du helburu.

HITZ GAKOAK: Neurogarapena, BDNF, haurdunaldia, haurtzaroa, nerabezaroa, epigenetika.

ABSTRACT: *Neurodevelopment is defined as an orderly, dynamic and adaptive sequence of changes that begin in the embryonic stage and last, at least, until adolescence. During this period, the evolution of brain development takes place through the interaction between genetic factors and environmental influences. It has been shown that experiences at critical stages, such as pregnancy and childhood, may alter the structure and function of the brain through epigenetic mechanisms, thereby affecting the vulnerability of disorders. A factor that is sensitive to environmental factors and also plays an essential role in neurodevelopment is brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Since adequate levels of BDNF are necessary for proper neurodevelopment, possible changes may lead to the abnormal functioning of certain brain areas, increasing the vulnerability of neuropsychiatric disorders. The aim of this work is therefore to identify the various factors affecting neurodevelopment during pregnancy, childhood and adolescence, and to explain the role of BDNF in the relationship between environmental factors and neurodevelopment.*

KEYWORDS: Neurodevelopment, BDNF, pregnancy, childhood, adolescence, epigenetics.

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Aitziber Azurmendi, Oinarrizko psikologi prozesuak eta garapena saila, Psikologia Fakultatea  <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0001-9833-7872>, aitziber.azurmendi@ehu.eus.

Nola aipatu / How to cite: Paniego, Maialen; Azurmendi, Aitziber; Lertxundi, Nerea (2024) <<Ingurunea nolakoa, neurogarapena halakoa”: burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoaren (BDNF) eragina fetu garaitik nerabezaro arte>>, Ekaia, 47, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.26059>)

Jasoa: otsailak 19, 2024; Onartua: urriak 24, 2024

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2024 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizenziapean dago

1. SARRERA

Gizakion garun garapena, haurdunaldiaren hirugarren astean zelula amen bereizketarekin hasten den eta gutxienez nerabezaro arte luzatzen den prozesu dinamikoa da [1]. Bizitza fetalaren lehen sei hilabeteetan jada, garun egitura orokor bat lortzen da, eragin genetikoek bultzatuta. Haatik, genetikaren pisuak behera egiten du haurdunaldiaren hirugarren hiruhilekoan zehar eta inguruneko faktoreen eraginak funtsezko garrantzia hartzen du, batez ere jaio aurreko garun garapenaren azken faseetan eta jaio osteko fase goiztiarrean, non faktore hauek modu esanguratsuan eragiten duten [2]. Badirudi, denboraldi hauetan gertaturiko esperientziek, besteak beste, garunaren egitura eta funtzioa eraldatu dezaketela aldaketa epigenetikoen bidez, eta ondorioz, nahasmendu psikologikoen zaurgarritasunean inpaktu izango dutela [3].

Zehazki, burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoa (BDNF; *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) izeneko neurotrofinak, funtziogarrantzitsua betetzen du jaio aurretiko eta jaio ondorengo garun garapen prozesuetan; hala nola, neurogenesian, migrazio neuralean eta sinapsien formakuntzan [4]. BDNF mailak dinamikoak eta ingurunearekiko sentikorrak direnez [5], haurdunaldiko zein haurtzaroko faktoreek BDNF mailetan eragiten dituzten aldaketen inguruko ikerketak hainbat izan dira.

Honenbestez, lan honek hiru helburu nagusi ditu: (1) orain arte ezagutzen diren neurogarapenean eragina duten haurdunaldiko eta haurtzaroko inguruneko faktoreak zehaztea (2), BDNF-ak garun garapenaren eta aipaturiko faktoreen arteko loturan duen eragina ikustea eta (3) guzti honek haurren neurogarapenean eta ondorengo nahasmendu psikologikoetan izan ditzakeen ondorioen eta etorkizuneko aplikazioen inguruan hausnarketa bultzatzea .

2. NEUROGARAPENAREN OINARRIAK

Giza garuna, sistema biologiko guztien artetik konplexuenetarikoa izan arren, azken hamarkadetan zehar, ugaztunen garun garapenaren oinarrizko etapa eta mekanismoak ulertzeko bidean aurrerapen esanguratsuak egin dira. Lan sorta hauek, neurogarapena, genetikoki antolatua dagoen baina testuinguruarekin elkarrekintzan dagoen prozesu konplexu, dinamiko eta egokitzaleen emaitza gisa ulertzeara ahalbidetzen digute [1]. Prozesu honek haurdunaldiaren enbrioi fasean hasiera badu ere, garapenak jaio ondoren ere denbora luzez jarraitzen du, nerabezaro arte luzatuz gutxienez [6].

2.1. Genetika eta ingurunearen arteko erlazioa: erregulazio epigenetikoa

Aurretik azaldutakoaren harira, argi dago beraz, neurogarapena etengabeko prozesu bat dela, hasiera enbrioi fasean duen arren, bizitzan zehar luzatzen dena. Hasiera faseetan, denbora laburrean aldaketa ugari ematen dira eta hauek beti kode genetiko batek aktibatzen ditu. Hau da, garun garapena prozesu dinamiko eta arautu bat da, modu sinergiko eta koordinatuan elkarreagiten duten gene adierazpen ezberdinak behar dituena [7]. Herentziaren unitate oinarrizkoena diren geneen adierazpenaren emaitza, proteina molekula baten ekoizpena da eta proteina hauek izango dira hain zuzen ere, garapen biologikoan parte hartuko duten eragile aktiboak [1].

Neurogarapenak aurrez zehaztutako osagai genetiko bat badu ere, haurdunaldiaren hirugarren hiruhilekoaz geroztik, genetikaren pisuak behera egiten du eta inguruneak inpaktu esanguratsua izango du prozesu honetan. Garun garapenaren bilakaera beraz, faktore genetiko/biologikoen eta inguruneko eragin eta esperientzien arteko interakzioek gidatzen dute [2].

Egungo ebidentziak adierazi duenez, elkarreagin hau, garun garapen osoan zehar ematen diren mekanismo epigenetikoen bidez gertatzen da [7]. Emaitza hauek iradokitzen dutenez, birmoldaketa epigenetikoek, plastizitate fenotipikoaren mekanismo gisa jokatzen dute [8]. Epigenetika, denbora-eskala luzeetan zehar, DNA-k transmititzen duen informazioa eraldatzen duen prozesua da, adierazpen genetikoaren aktibazio eta desaktibazio bidez [9]. Hau da, mekanismo epigenetikoek gene bakoitzaren adierazpena erregulatzen dute, organismoaren baldintzen eta garapeneko etaparen arabera. Giza garunaren garapen prozesuan, enbrioi eta fetu-garaitik hasi eta jaio ondorengo garun heldura iritsi arte, gene ezberdinak modu koordinatuan adierazten dira inguruneko faktoreen eraginpean. Mekanismo epigenetiko hauek, funtsezko eginkizuna betetzen dute garun garapena dinamikoki erregulatzeko eta neurogarapenaren fenotipoa inguruneko ezaugarrien bidez modulatzeko. Mekanismo epigenetikoak azken hamarkadetan oso aztertuak izan dira eta badirudi, neurogarapenean sortutako fenotipoek, helduaroan eta hurrengo belaunaldietan iraunkorrak diren efektuak ekar ditzaketela [7].

2.2. Inguruneko faktoreen eragina neurogarapenean

Ingurunearren eraginez ematen diren aipaturiko garun-mailako aldaketak, bizi-zikloaren ia edozein puntutan gerta daitezke, arrakasta maila ezberdinekin bada ere [10]. Izan ere, inguruneko faktoreekiko esposizioa garapen prozesuan zehar ematen bada, garun mailako asaldurak pairatzeko zaurgarritasuna handiagoa izango da, esposizioa garuna garatu ondoren ematen bada baino [11]. Hau horrela izanik, inguruneko faktoreen inpaktua jasateko aldi kritikoak, haurdunaldi aurreko fasea, haurdunaldia eta jaio ondorengo aro goiztiarra dira [7].

Konkretuki, umetoki barneko bizitzan eta haurraren lehen urtean garatzeko bidean dagoen garuna inguruneko estimuluekiko erabat zaugarria da, eta aldaketa epigenetikoen bidez, garun egituraren eta funtzionamenduan aldaketa iraunkorrik eragin ditzaketen ingurumen-faktoreen eraginpean dago. Garun goiztiarraren bolumena, mikroegitura eta konektibitatea inguruneko faktore kaltegarriengatik moldagarria den bezala, litekeena da, halaber, esperientzia goiztiar positiboek haurren neurogarapenari onura egitea [2]. Hortaz, aldi kritikoetan arrisku eta babes-faktoreak ezberdintzen dira, neurogarapenean duten inpaktu negatibo edo positiboaren arabera.

Honenbestez, garapen goiztiarreko esperientziek eragin esanguratsua dute garun funtzioan, eta jokabide-disfuntzioak eta psikopatologia ulertzeko ezinbestekoak diren ezberdintasun indibidualak azaldu ditzake. Hau da, geneen eta ingurunearren arteko etengabeko interakzioak, hein handi batean, pertsonen desberdintasun indibidualen arteko aldakortasuna azaltzen du [2]. Gainera, badirudi, zenbait nahasmendu kliniko (adb., eskizofrenia, dislexia, epilepsia eta espektro autistaren nahasmendua) garapen prozesuan ontogenia normalarekiko ematen diren interferentziaren ondorio izan daitezkeela [11].

Egun, inguruneko faktore ezberdinek neurogarapenean duten inpaktu ikertzen diharduten ikerketa-lerroak ugariak dira. Alde batetik, haurdunaldian zehar paper garrantzitsua betetzen duten faktore anitz izan dira ikerketen jomuga. Haurdunaldian haurraren garun-garapenaren lehen faseak ematen direnez, kontuan izan beharreko etapa nagusi bat da. Hauen artean, badirudi haurdun dagoen amaren ezaugarriek haurraren garun-garapenean eragin garrantzitsua izan dezaketela. Gehien ikertu diren faktoreak honakoak izan dira: amaren gorputz masa indizea (GMI), elikadura, gogo-aldartea, nahasmendu psikologikoak, droga kontsumoa eta gurasoен adina. Aipaturiko amaren ezaugarriak ez ezik, haurdunaldiaren beraren ezaugarriek haurraren neurogarapenean izan dezaketen inpaktu ere ikertu izan da. Hala nola, haurdunaldiko zailtasunak (preeklampsia, placentaren hantura, etab.), erditze mota (erditze vaginala edo zesarea bidezko erditzea) eta haurraren goiztiartasuna izan dira ikertu diren faktoreetariko batzuk [3].

Bestalde, haurdunaldiko faktoreez gain, garun-garapena nerabezaro arte luzatzen denez, jaio ondorengo hainbat faktoreen eta neurogarapenaren arteko erlazioa ere ikertu izan da. Hala nola, ingurumen faktoreak (toxikoekiko esposizioa, ingurune fisikoa, ingurumen-zarata, bizilekuaren baldintzak, etab.), adin goiztiarreko zailtasunak (abandonua, sexu-abusuak, indarkeriarenkiko esposizioa, pobrezia, etab.) eta elikadura izan dira gehien ikertu diren jaio ondorengo gertaerak [2].

3. BURMUINETIK ERATORRITAKO FAKTORE NEUROTROFIKOAK

Burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoa, hazkunde-faktore diren neurotrofinen familiako proteina bat da. Neurotrofinak (BDNF, NGF, NT-3 eta NT-4), nerbio sistema zentraleko zein periferikoko neuronen biziraupenean, garapenean eta funtzionamenduan parte hartzen duten proteina talde bat dira. BDNF proteina, izen bera duen 11. kromosoman kokatzen den geneak kodetzen du eta TrkB (*Tropomyosin receptor kinase B*) hartzailearekiko afinitate altua adierazten du. Konkretuki BDNF ugaztunen nerbio sistema zentralean eta zehazki hipokanpoan, garun-azalean, amigdalan eta zerebeloan, gehien adierazten den neurotrofina da [12]. Garun helduan faktore neurotrofiko ugariena izan arren, jaio aurreko denboraldian BDNF mailak baxuak izaten dira eta jaio ondoren jada maila altuagoak lortzen dira [13]. Proteina honen purifikazioaz gerotzik, garun garapenean, fisiologian eta patologian duen eginkizunaren inguruko ebidentzia argia izan da [14].

Hain zuzen ere, BDNFk neurogarapenean funtzio garrantzitsua betetzen du; ama zelula neuralen biziraupen eta desberdintzean, hipokanpoaren neurogenesian, garapen eta desberdintze neuronalean, sinapsien konektibitatean eta formakuntzan, neuroplastizitatean eta nerbio sistema heldu zein heldugabearen biziraupenean parte-hartuz [15, 16]. Beraz, behar bezalako neurogarapena lortzeko, BDNF maila egokiak ezinbestekoak ditugu [17].

Garuneko BDNF mailak aldakorrak direnez gero, badirudi BDNF adierazpenean eman daitezkeen aldaketek, garun-gune batzuen ezohiko funtzionamendua sorrarazi dezaketela. BDNF adierazpenaren inguruan azken bolada honetan egin diren ikerketek, interes berezia izan dute *BDNF* genearen erregulazio epigenetikoan. Zehazki, ingurune-faktoreek *BDNF* genean duten eragina neurtu izan dute, eta ondorioz, bere adierazpenean aldaketa iraunkorrap eragiten ote dituzten ere bai.

Zentzu honetan gauzatu diren ikerketek adierazi dutenez, aldaketa epigenetikoak, ingurune-faktoreek gene-adierazpenean aldaketa iraunkorrap eragiten dituzten funtsezko mekanismoak direnak, zenbait nahaste psikiatrikoren agerpenean parte hartzen dute. Hau da, zenbait inguruneko faktorek, batez ere garapenean ematen direnean, *BDNF* genean iraunkorrap diren aldaketa epigenetikoak eragiten dituzte eta hauek, BDNF-aren adierazpena erregulatzen dute, nahasmendu psikiatrikoen zaurgarritasunean impaktu izanik. Beraz, badirudi normala ez den BDNF proteina mailak, nahasmendu psikiatriko eta neurologikoen garapenean paper garrantzitsua betetzen duela [18].

Gizakietan, BDNF-a zenbait nahasmendu neuropsikiatrikoen garapenean inplikatua dagoenaren hainbat ebidentzia argitaratu izan da azken urteotan. Zehazki, BDNF maila desorekatuen eta depresioa

[19, 20], eskizofrenia [21, 22], alzheimer gaixotasuna [23, 24], espektro autistaren nahasmendua [25] eta arreta gabezia eta hiperaktibitatea nahasmenduaren [13] arteko erlazioak aurkitu dira.

4. HAURDUNALDIKO FAKTOREAK, BDNF MAILAK ETA NEUROGARAPENA

Azken urteetan egindako ikerketek, haurdunaldiak haurraren hazkunde eta garapenean duen garrantzia azpimarratu dute [26]. Bada, jaio aurretiko inguruneko faktore kaltegarriek, fetuaren garun garapen normala eragotzi dezakete eta bide batez, neurogarapeneko nahasmenduekiko zaugarritasuna handitu. Jaio aurreko inguruneko faktore ezberdinekiko esposizioak garun egitura eta funtzioan dituen epe labur eta luzerako ondorioak, mekanismo epigenetikoen bidez erregulatzen direla adierazi du ebidentziak. Animalia ikerketek erakutsi dutenez, estresarekiko, toxikoekiko eta drogekiko esposizioak, besteak beste, garuneko BDNF genean aldaketa epigenetiko iraunkorrap eragiten dituzte. Programazio epigenetikoaren aldaketa hauek, neurogarapen eta portaera mailako defizitak sorrarazi ditzakete haurrarengan [27].

Garun garapenean zehar, neurotrofinek eta zehazki BDNF-ak, funtsezko eginkizuna betetzen dutela jakinik, interesekoa litzateke haurdunaldiko faktoreen, fetuaren eta jaioberriaren BDNF mailen eta neurogarapenaren arteko asoziazioa aztertzea.

4.1. Amaren haurdunaldiko estresa

Haurdunaldian zehar jasandako estresaren ondorioak azaltzen dituzten mekanismoak konplexuak direnez gero, egun argitzeke daude. Haistik, badirudi haurdunaldian zehar bizi-gertaera estresagarriekiko esposizioak haurrarengan ondorio sakonak dituela, neurogarapeneko nahasmenduak garatzeko arriskua handituz halaber [28]. Haratago, BDNF-ak neurogarapenean betetzen duen funtzio garrantzitsuaren ondorioz, ildo honetatik badira zenbait lan BDNF genearen erregulazio epigenetikoa haurdunaldiko estresaren ondorioak azaltzeko mekanismo gisa ikertzen dutenak [27].

Animalia ikerketei dagokienez, Dong eta kideek [29] zazpigarren haurdunaldi egunetik hogeita bat egunera arteko estresa neurtu zuten saguetan. Emaitzek erakutsi zutenez, jaio aurretiko estresak, hipokanpo eta garun-azalean BDNF genearen adierazpena murrizten zuen jaio ondoren. Jaio aurretiko estresak eragindako aldaketa molekular hau gainera, hiperaktibitatearekin eta interakzio sozial urritasunarekin erlazionaturik agertu zen, jaio aurreko estresaren ondorio epigenetikoen eta neurogarapeneko nahasmenduen arteko lotura posible bat azalduz. Hari beretik, Zheng eta kideek [28] frogatu zutenez, haurdunaldiko amaren estresak haurrarengan antsietatea eta depresioarekin loturiko

jokabideak eragiten ditu saguetan, BDNF genearekin loturiko aldaketa epigenetikoen ondorioz. Zehazki, jaio aurretiko estresa hipokanpoko BDNF-aren adierazpen murritzarekin erlazionaturik zegoela erakutsi zuten emaitzek. St-Cyr eta McGowan-ek [30], haurdunaldiaren bigarren erdian aurkitzen ziren saguekin lan egin ondoren, amaren estresak ondorengoengan jokabide aldaketak eragiten zituztela ikusi zuten. Espresukiemeetan, portaera mailako aldaketa hauek estres erantzun handiagoekin eta hipokanpoko BDNF adierazpen baxuagoarekin lotu ziren. Boersma eta kideek [31] ere, jaio aurretik estresatutako arratoien amigdala eta hipokanpoan BDNF espresio gutxiagotu bat aurkitu zuten, bai eta tendentzia honek helduaro arte irauten zuela ere.

4.2. Amaren nahasmendu mentalak

Amaren haurdunaldiko ongizate psikologikoak halaber, epe luzerako ondorioak izan ditzake ondorengoen osasun mental zein fisikoan [32]. Prevalentziei erreparatuz, Gregorio Marañón Unibertsitate Ospitale Orokorrak jasotako datuen arabera (2022), haurdun dauden emakumeen % 20ak nahasmendu psikologikoren bat pairatzen du. Haurdunaldian zehar nahasmendu mentalen bat jasaten duten emakume kopurua nabarmena dela eta, honako galdera erantzutea zilegi da: nahasmendu psikologikoek fetuaren hazkunde eta garapenean inpaktu negatiboa al dute?

Bestalde, aurretik aipatu bezala, nahasmendu mentalen eta BDNF mailen asaldura arteko erlazioak aurkitu dira. Era berean, animalia ikerketek erakutsi dutenez, amaren BDNF neurotrofina garun fetalera heltzen da umetoki-plazenta hesia gaindituz [33]. Puntu honetan beraz, bigarren galdera bat plantea dezakegu: amaren nahasmendu mentalak haurraren neurogarapenean duen inpaktua BDNF adierazpenaren erregulazio bidez azal al daiteke?

Galdera hau ei erantzunean, badirudi amaren haurdunaldiko aldarte nahasmenduek, fetuaren garun garapena funtzionalki eta estrukturalki asaldatu dezaketela; arazo emozional, arreta gabezia eta hiperaktivitatea, garapen kognitibo urritasuna eta espektro autistaren nahasmendurako zaurgarritasuna handituz [34].

Harreman hau azaltzen duten mekanismoak egun gehiago ikertzeke dauden arren, badira BDNF-aren eragina azaltzen dituzten ikerketak. Amaren depresio nahasmenduari erreparatuz, jaiotzatiko pisu baxuarekin eta haurdunaldiaren iraupen laburrarekin erlazionatu izan dute ikerlan ezberdinek [35]. BDNF-aren adierazpenari dagokionez, ikerketa eskas eta emaitza kontraesankorrik lortu dira. Batetik, Sonmez eta kideek [17] lortutako emaitzek adierazi zutenez, depresioa pairatzen duten amen haurrek BDNF maila esanguratsuki baxuagoak dituzte ama osasuntsuen haurrekin

konparatuz, neurogarapena oztopatuko lukeen arrazoi bat izanik. Braithwaite eta kideek [32] oster, kontrako emaitzak aurkitu zituzten, jaioaurreko gertaera kaltegarriek heltze azkar bat eragiten dutela arrazoituz. Hari beretik, antsietate orokortuko nahasmenduaz diagnostikaturiko emakumeekin eginiko ikerketa baten emaitzek adierazi zutenez, ama hauen haur jaioberrien BDNF mailak esanguratsuki baxuagoak ziren ama osasuntsuen haurrekin alderatuz. Gainera, nahasmenduaren iraupena negatiboki erlazionatu zen jaioberrien BDNF mailekin [15].

4.3. Amaren tabako eta alkohol kontsumoa

Haurdun dauden emakumeen substantzia kontsumo prebalentziak esanguratsuak direnez gero (%15ak tabakoa, %8.5ak alkohola eta %5.9ak legez kanpoko substantziak kontsumitzen dituzte haurdunaldian zehar) [36], kontsumoak fetuaren garunaren garapenean izan ditzakeen ondorio eta mekanismoen inguruko ikerketak anitzak izan dira. Egun, ebidentzia zientifikoak adierazi duenez, haurdunaldian zehar ematen den droga kontsumoa arrisku faktore garrantzitsutzat jotzen da amaren zein haurraren osasunari begira. Batetik, erditze goiztiarra eta fetu-hazkundearen murrizketa bezalako haurdunaldiko zailtasunak abiarazi ditzake, eta bestetik, fetuaren garun egitura eta funtzioan inpaktua izan dezake, haurtzaro eta helduaroan hainbat ondorio neurokonduktual sorraraziz [37]. Era berean, jaio aurretiko drogekiko esposizioak neurogarapenean duen eragina ulertzeko asmoz, besteak beste, BDNF-aren rola ikertu izan da garun garapenean betetzen duen funtsezko paperaren ondorioz.

Tabako kontsumoa izan da gehien ikertu den faktoreetariko bat, bada, osasun publikoko programa ugarik haurdunaldian zehar erretzeak dituen arriskuen inguruan ohartarazi izan duten arren, erretzaileak diren emakumeen %25ak soilik uzten diote erretzeari haurdun geratzean [38]. Badirudi, garun egiturari dagokionean, jaio aurretiko nikotinarekiko esposizioak garun hazkundean, garun gune espezifikoetako bolumenean eta mikroegituran inpaktua duela [39]. BDNF genearen adierazpenari dagokionez, animalia zein gizakiek eginiko ikerketa ezberdinak ildo beretik doaz, haurdunaldian zehar tabakoa kontsumitu duten amen haurrek BDNF maila baxuagoak zituztela ondorioztatuz [4, 38, 40]. Jokabide asaldurei dagokienez, BDNF maila baxuagoak zituzten sagu arrek, hiperaktivitatea eta agresio jokabide gehiago azaldu zituzten Yochum eta kideen [38] ikerketa baten arabera.

Haatik, haurdunaldiko alkohol kontsumoak fetuaren neurogarapenean duen inpaktuaren inguruko bibliografia ere zabala da. Bada, jaio aurretiko alkohol kontsumo esposizioak, nerbio sistema zentraleko zelulen ugaritze eta diferentziazioan eragina izan dezakeela adierazi dute zenbait ebidentzia-lerrok [41]. Alkoholak fetuaren garun garapenean duen inpaktua, jaio ondorengo osasun eta gaitasun kognitibo urriarekin eta zenbait jokabide asaldurekin lotu izan da, eta badirudi, ondorio bortitz hauek,

helduaro arte irauten dutela. Alkohol kontsumoaren inpakturik latzenari *fetuaren alkohol sindromea* deritzo eta garun anomaliekin, jaio ondorengo hazkuntza mugatuarekin, aurpegi dismorfologiarekin eta jokabide eta kognizio mailako urritasunekin lotu izan da [42].

Haurdunaldiko amaren alkohol kontsumoak fetuaren garapen-programazioan eragina duenez gero, badira BDNF-aren eginkizuna ikertu dutenak. Adibidez, Lees eta kideek [42], haurdunaldiko etanolarekiko esposizioa aztertu zuten sagu eredu batean. Emaitzek, etanolarekiko esposizioa izan zuten saguen hipokanpoan, garun-azalean eta zerebeloan BDNF maila esanguratsuki baxuagoak azaldu zituzten kontrol taldearekin alderatuz gero.

4.4. Amaren elikadura

Amaren haurdunaldiko elikadurak haurren neurogarapenean betetzen duen papera ikerketa-gai garrantzitsua izan zen XX. mendean zehar, eta gaur egun argi esan daiteke amaren elikadurak fetuaren garun garapen eta funtzioko kognitiboan funtsezko eginkizuna betetzen duela [43, 44, 45]. Badirudi, jaio aurreko denboraldian eskuratutako mantenugaiak, garunaren oinarritzko egitura-funtzionalak hornitzeaz gain, fetuaren garuna mekanismo epigenetiko bidez “programatu” dezaketela, neurogarapena baldintzatuz [44].

Zehazki, jaio aurreko neurogarapenean paper garrantzitsua duten hainbat mantenugai identifikatu dira. Adibidez, folatoa (B9 bitamina), funtsezkoa da ama zelula neuralen ekoizpen eta biziraupenerako. Animalia ikerketek adierazi dutenez, folato kantitate desegokiek, DNA metilazioan aldaketak (prozesu epigenetikoa) eragiten dituzte eta garun fetalaren garapena eragozten dute. Gainera, badirudi azido folikoa, folatoaren forma sintetikoa dena, hodi-neuralaren akatsak saihesteko eraginkorra dela. Bestalde, mineral ezberdinek jaio aurretiko garun garapenean ere funtzioko esanguratsua betetzen dute. Adibidez, burdina funtsezko da garapenean zehar metabolismo energetiko neuronala erregulatzeko; gabeziak fetuaren hipokanpoaren egituraren eta funtzioan eragina izango du, jaio ondoren hauen ikaskuntza eta oroimena kaltetuz. Era berean, iodoa beharrezko da garunaren hazkundea eta garapena erregulatzen duten hormona tiroideak sortzeko; jaio aurreko denboraldiko iodo gabeziak defizit kognitiboa sustatzen baitu [44].

BDNF-ak mantenugai ezberdinak eta fetuaren neurogarapenaren arteko lotura bezala funtzionatzen duenaren ebidentziak aurkitu dira. Batetik, gizakietan, amaren gantz kantitate altuko dietek haurren hipokanpoan BDNF mailak gutxiagotzen dituztela aurkitu da, ikasketa gaitasunean eta oroimen espazialean defizitak sortuz [45]. Bestalde, arratoiekin egindako ikerketa batek erakutsi duenez,

amaren gehiegizko fruktosa kontsumoak BDNF genearen adierazpena gutxiagotzen du kumearen hipokanpoan mekanismo epigenetikoen bidez [46].

Orain aipaturiko amaren haurdunaldiko elikadura eta haurren neurogarapenaren arteko harremanaz gain, azken urteetan heste-garun ardatzaren inguruko ikerketek ere beraien lekua izan dute. Bada, heste mikrobiotak giza osasunean funtsezko eginkizuna betetzen du, urdail-hestearen eta nerbio sistema zentralaren arteko bi noranzkoko komunikazioaren ondorioz. Heste mikrobiotak, neurogarapeneko zenbait prozesutan parte hartzen du, hala nola, odola–garuneko hesiaren eraketan, mielinizazioan, neurogenesian eta mikrogliaren heltzean. Hori horrela izanik, heste mikrobiotaren garapenean eman daitezkeen asaldurek, neurogarapenean eragina izan dezakete, osasun arazoak sustatuz [48]. Zehazki, zenbait ikerketek adierazi dutenez, heste mikrobiotaren osaera ematen diren aldaketek, funtsezko zeregina dute gaixotasun neurologikoen etiologian, hala nola espektro autistaren nahasmenduan, Parkinson-en gaixotasunean, Alzheimer gaixotasunean eta esklerosi anizkoitzean [47].

Al Rubaye eta lankideek [48] bere errebisio lanean jasotzen duten bezala, umetoki barruko ingurunean bakterioen presentzia dagoela adierazi dute ikerlan ezberdinek; bakterio hauek jaio aurretik jada haurren mikrobiotan eragina dutela iradokiz. Plazentaren zein odol-fluxuaren bidez, amaren hesteetako bakterioen lekualdatze bat eman daiteke, eta ondorioz, fetuan bakterio-espezie ezberdinak aurki daitezke. Garun garapenerako erabakigarria den denboraldi honetan zehar, mikrobiota aitzindari egokia ezartzea funtsezkoa da garun garapenari begira.

Era berean, heste mikrobiotak BDNF ekoizpena erregulatzeko gaitasuna duela ikusi izan da. Bada, germen gabeko saguek (mikroorganismo esposizioa izan ez duten sanguak), kontrol-taldearekin alderatuz, hipokanpo eta garun-azalean BDNF maila baxuagoak adierazi dituzte, mikrobiotak BDNF mailen igoeran eragina duela baieztatuz [49].

4.5. Amaren toxikoekiko esposizioa

Susperraldian dagoen ebidentziak adierazi duenez, haurdunaldian zehar jasandako toxikoekiko esposizioak, hala nola produktuen sukoitasuna murrizteko erabiltzen diren kimikoek, pestizidek eta plastikozko osagaiek, aldaketa epigenetikoak eragin ditzakete, haurren neurogarapena baldintzatzetara ondorioz, jokabide mailako urritasunak eraginez [27].

Haurren neurogarapenerako kaltegarria den toxikoetariko bat Bisfenol A (BPA) disruptore endokrinoa da. Animalia ikerketek adierazi dutenez, plastikoen ekoizpenean erabilia den konposatu

honekiko haurdunaldiko esposizioak, hormona tiroidearen funtzioa eteten du, garapen neokortikalean ondorioak ekarriaz. Zehazki, neuronen ezberdintzea eta migrazioa azkartzen dela frogatu izan da [50]. Bestalde, haurdunaldian zehar jasandako BPA esposizioak neurogenesian aldaketak eragiten ditu, animalia helduetan talamoaren eta garun-azalaren arteko konektibitate eta neuronen kokapen ezohiko bat sortuz [51]. Kundakovic eta kideek [52] arratoiekin egindako ikerketa batean ondorioztatu zutenez, amaren haurdunaldiko BPA esposizioak BDNF genearen adierazpena murrizten du ondorengoen hipokanpoan, helduaroan ere ondorio hauek islatuz. Haatik, arratoi arretan soilik ikusi ziren ondorio kaltegarriak. Animalia ikerketekin bat eginez, Perera eta kideek [53], gizakiek eginiko ikerketa batean, jaio aurretiko BPA esposizioak BDNF genearen adierazpena gutxiagotzen zuela ondorioztatu zuten. Haratago, 3-5 urteko mutiletan, agresio jokabide gehiago eta emozioen erregulazio zaitasunak antzeman zituzten.

Bisphenol-A neurotoxikoaz gain, metilmerkurioa, zenbait itsaskitan aurki daitekeen konposatura, luze ikertua izan da animalia ereduetan, fetuaren neurogarapenerako eragin kaltegarriekin harremandu izan baita. Haurdunaldiko metilmerkurio esposizioa umetoki barneko heriotzarekin, garapeneko atzerapenekin eta garun egitura desantolatuarekin lotu izan da animalietan, eta badirudi emaitza hauek gizakietan aztertutakoarekin bat datozena [54]. Onishchenko eta kideek [55] arratoiekin eginiko azterlan baten arabera, BDNF-a epigenetikoki desorekatua agertzen da jaio aurretiko metilmerkurioarekiko esposizioaren ondorioz, hipokanpoan BDNF gene adierazpena murrizutz. Metilmerkurioak BDNF gene adierazpenean eragiten dituen aldaketez gain, jokabide mailan ere aldaketak islatu ziren, depresioarekin loturiko jokabideak azaltzen baitzitzuten jaio aurretik neurotoxiko honetara esposizioa jasan zuten arratoiek.

5. JAIO ONDORENGO FAKTOREAK, BDNF MAILAK ETA NEUROGARAPENA

Bizitzako lehen urteak etapa kritiko konsideratu izan dira, bada, jasandako esperientzia kaltegarriek, haurrengan ondorio neurologikoak, jokabidezkoak eta psikologikoak eragiteko arriskua handitzen dutela ikusi izan da [56]. Garapenean dagoen garuna inguruneko faktoreekiko bereziki zaugarria da eta bizitza goiztarreko esperientziak garun-plastikotasun handiko aldielan gertatzenten direnez, garunaren egitura eta alderdi funtzionalak zehazten dituzte. Beraz, azken mende erdiko ikerketek argi utzi dute inguruneko faktore ezberdinek, neurogarapenean eragina dutela, eta are gehiago, efektu horiek bizitzan zehar mantendu daitezkeela [57].

Era berean, BDNF neurotrofikoaren ekintza garun garapena modu optimoan gauzatzeko ezinbestekoa denez gero, ikerketa ugariren jomuga izan da; bizitza goiztarreko esperientzien, garun

erantzunen eta honen islada den jokabidearen arteko harremana ulertzeko [57]. Puntu honetan beraz, neurogarapenean eragina izan dezaketen haurtzaroko faktoreak eta BDNF-ak bertan betetzen duen papera aztertzea guztiz funtsezkoa da.

5.1. Haurtzaro goiztiarreko estresa

Ikerketa lerro honen baitan egin diren azterlanen arabera, haurtzaro goiztiarreko estresak edota trauma pasarteek; hala nola, abusu fisiko, emozional, sexual eta abandonuak, banako osasunean epe luzerako ondorio kaltegarriak dakartza berarekin [58]. Zorigaitzko pasarte hauek, egitura eta funtzio neuronala arriskuan jartzen dute eta horren haritik, urritasun kognitiboa edota eskizofrenia, depresio nagusiaren nahasmendua eta nahasmendu bipolarra bezalako nahasmendu psikiatrikoak garatzeko zaurgarritasuna handitzen dutela ikusi izan da [59]. Are gehiago, mekanismo epigenetikoak, bizitzako lehen urteetan jasandako bizipen arriskutsu hauen ondorioetan implikatuta daudela erakutsi du ebidentziak. Badirudi, BDNF genearen erregulazioan eman daitezkeen disruptzioek, funtsezko rola betetzen dutela haurtzaro goiztiarreko estresak neurogarapenean eragiten dituen ondorioetan; programazio neural goiztiarrean eta helduaroko garun osasunean betetzen duen funtzioagatik, hain zuzen ere [60].

Haatik, haurtzaro goiztiarreko estresaren eta BDNF-aren arteko harremana hainbat faktoreen eraginpean dagoela kontuan izatea komenigarria da. Bada, garapen uneak, estres faktorearen iraupen eta larritasunak, ikertutako garun guneak, sexuak eta aurrekari genetikoek, ikerketa-lerro honen baitan egin diren azterlanak baldintzatzen ditu [61]. Hala ere, haurtzaro goiztiarreko estresa jasateak BDNF maila gutxiagotuak eragiten dituela ondorioztatu dute animalia ikerketa gehienek [62, 63].

5.2. Elikadura

Aurrez esan bezala, garapenean zehar elikadura egoki bat bermatzea neurogarapen osasuntsurako funtsezko alderdia da. Haurdunaldian ez ezik, jaio ondorengo lehen urteetan nutrizioak paper garrantzitsua betetzen du garun garapenean eta epe luzerako ondorioak izan ditzake banako osasun mentalean [64].

Alde batetik, edoskitzearen eta haurrentzako neurogarapenaren arteko harremana luze ikertua izan da, ebidentziak amaren esneak haurrentzako garapenean dituen onurak azpimarratu baititu [65]. Nassar eta kideek eginiko ikerketa baten arabera [66], edoskitzearen bidez elikatutako haurrek, BDNF maila esanguratsuki altuagoekin eta BSID-II (haurrentzako Bayley eskala) emaitza altuagoekin

positiboki korrelazionatu ziren, edoskitzeak garapen kognitiboan dituen onurak BDNF mailen ondorioz azaldu daitezkeela iradokiz.

Bestalde, aurretik aipatua izan den heste-garun ardatzaren bi noranzkoko komunikazioak, jaio ondoren ere neurogarapenean eragin garrantzitsua izan dezakeela uste da. Bada, heste mikrobiotaren osaeraren aldaketa esanguratsuenak jaio ondoren gertatzen dira. Haurren heste mikrobiotaren osaeran, faktore ugarik parte hartzen dute; zehazki, erditze modua eta edoskitzea edo formula bidezko elikadura dira haurraren mikrobiota baldintzatzen duten jaio ondorengo lehen faktoreak. Alde batetik, erditze baginalaz jaiotzen diren haurren mikrobiota amaren bagina eta gorotzetako bakterioek kolonizatzen duten bitartean, zesarea bidez jaiotzen diren haurren mikrobiotan larruazaleko eta ospitaleko ingurugiroko bakterioak aurkitzen dira. Bestalde, garatzen ari den mikrobiotaren osaera zehatza, haurra amaren esneaz edo formula bidezko esneaz elikatua izan denaren araberakoa da. Badirudi, formula esneaz elikatuak izan diren haurrek mikrobiota anitzagoa dutela eta amaren esneaz elikatuak izan direnak aldiz, mikrobiota patroi egonkorragoa dutela. Haatik, gertaera hauek haurren garun garapenean dituzten implikazioak egun ikertzeke daude [67, 68].

5.3. Nerabeen alkohol kontsumoa

Nerabeen alkohol kontsumoari dagokionez, ESTUDES (Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España, 2021) txostenak argitaratutako datuen arabera, lehen alkohol kontsumoa bataz beste 14 urterekin izaten da. Kontuan izanik garun garapenak bere horretan jarraitzen duela nerabezaroan zehar; axoien heltzea, mielinizazioa, inausketa sinaptikoa eta garun-azaleko materia grisaren bolumenaren murrizketa bezalako prozesuen bidez [69], honako galderari erantzuna ematea zilegi da: nerabezaro alkohol kontsumoak garun garapena oztopatu al dezake?

Badirudi, nerabezaroan zehar *binge drinking* (denbora tarte gutxian alkohol kontsumo handia egitea) moduko alkohol kontsumoa izan duten gizaki helduek garun-azal prefrontaleko materia gris eta txuriaren bolumen txikiagoak dituztela kontrol taldearekin alderatuz. Gainera, ikuspegi funtzional batetik, garun-azal prefrontalaren eta gorputz estriatuaren arteko conexioa murrizten dela ere ikusi izan da. Kognitiboki, garun garapenaren azken fase honetan izandako alkohol kontsumoak; arreta, ikaskuntza, funtzio bisuoespazial eta hitzeko eta hitzik gabeko trebetasunetan urritasunak eragiten dituela ere frogatu izan da [69].

Bestalde, hainbat ikerketek ondorioztatu dutenez, nerabezaro alkohol kontsumoa BDNF mailetan aldaketak sortzeko arrisku faktore izan daiteke. Animalia ikerketei dagokienez, Briones eta

Woods-ek [70] eta Sampedro-Piquero eta kideek [71] adierazi dutenez, nerabezaroan zehar etanol esposizioa izan zuten arratoiek, BDNF maila baxuagoak zituzten. Gizakiek eginiko ikerketak ere lerro berean doaz, bada, Miguez eta kideen [72] ikerketa baten arabera, alkohol kontsumoa 15 urteak baino lehen hasten zuten nerabeek, BDNF maila baxuagoak azaltzen zituzten gainerakoekin alderatuta.

5.4. Jarduera fisikoa

Jarduera fisikoa funtsezkoa izan da gure espeziearen historiaren zati handi batean, gure fisiologia eboluzioan zehar moldatuz halaber. Haistik, azken urteetan, sedentarismoak izan duen gorakadaren ondorioz, kirolak osasun mentalean duen eragina aztertzea zilegi da. Bada, ebidentziak adierazi duenez, jarduera fisikoak haurren garun funtzioan onurak izan ditzake, hala nola oroimen eta arreta gaitasuna handituz [73]. Garun garapenari dagokionez, kirola egiteak hipokanpoko neurogenesia areagotzen duela eta astrozitoen ugaritzean, tamainan eta funtzioan ere eragina duela frogatu izan da animalia ereduetan [74].

Garrantzitsua da aipatzea, jarduera fisikoak eragindako aldaketa epigenetikoek, garun plastizitatea, neurogenesia eta funtzioa baldintzatu ditzakeela epe luzera begira ere. Zehazki, BDNF-ak; neuroplastizitatean, neurogenesian eta neuronen biziraupenean duen funtzioagatik, kirolaren eta BDNF-aren bidez ematen diren aldaketa epigenetikoek inguruko harremana aztertu duten ikerketak ugariak izan dira. Gaur egun, BDNF-aren eta jarduera fisikoaren inguruuan argitaratu izan diren ikerketek adierazi dutenez, ariketa fisikoa BDNF-aren gorakadarekin erlazionatzen da, bai animalia ereduetan eta bai gizakietan [75, 76, 77].

6. APLIKAZIOAK

Neurogarapenean inpaktua duten inguruneko faktore kaltegarri eta onuragarrien, aldi kritikoen eta horien ondorioen ezagutzak, garai konkretu hauetan prebentzioan eta osasunaren sustatzean lan egitea bermatzen digu, neurogarapeneko nahasmenduekiko zaurgarritasuna jaisteko eta osasun mentala sustatzeko helburuarekin. Bada, neurogarapeneko prozesuetan ager daitezkeen asaldurak, funtzionalki edo estrukturalki haurtzaroan beranduago hautematen direnez, faktore zehatz hauen identifikazioaren ondorioz, neurogarapeneko denboraldi sentikor honetan abiarazi daitezkeen esku-hartze aukera berrien garrantzia azpimarragarria da. Bestalde, BDNF-a aurretik aztertutako faktore ezberdinengatik epigenetikoki erregulatua izan daitekeela eta hainbat nahasmendu neuropsikiatrikotan implikatua dagoela jakiteak ere, garrantzi handia du jardun praktikoan. Zehazki, portaera ezegokitzalea agertu

aurretik identifikatu daitekeen biomarkatzale baten ezagutzak, arriskuan dauden haurrak lehenago identifikatu eta esku-hartze goiztiarrago bat aurrera eramateko aukera ematen du.

7. ONDORIOAK ETA EZTABAJDA

Neurogarapena beraz, faktore genetiko eta inguruneko faktoreen arteko interakzio bat dela baiezta daiteke. Bada, garun garapenerako aldi kritiko diren haurdunaldia eta haurtzaroan zehar, inguruneko faktoreek neurogarapenean inpaktu esanguratsua izan dezakete, epe-luzera begira ondorioak ekarriz eta nahaste neuropsikiatrikoak garatzeko zaurgarritasuna handituz. Lanaren lehen helburuari dagokionez, ebidentziak adierazi duenez, haurdunaldiko faktoreen artetik, amaren haurdunaldiko estresa, nahasmendu mentalak, elikadura, toxikoei esposizioa eta tabako eta alkohol kontsumoa dira haurraren garun garapenean negatiboki eragin dezaketen faktoreetariko batzuk. Bestalde, haurtzaro eta nerabezaroari dagokionez, haurtzaro goiztiarreko estresak, elikadurak, nerabezaroko alkohol kontsumoak eta kirolak neurogarapena esanguratsuki eragiten dutela frogatu izan da.

Bigarren helburuari helduz, BDNF-aren eraginari dagokionez, neurogarapenean betetzen duen ezinbesteko funtzioagatik, luze ikertua izan da inguruneko faktoreen eta neurogarapenaren arteko erlazioaren bitartekari gisa. Badirudi, BDNF mailak inguruneko faktoreengatik epigenetikoki erregulatuak izan daitezkeela eta beraz, garun-mailako ondorioak sorrarazi ditzakeela, neurogarapena oztopatuz edota aldaketa positiboak eraginez. Gainera, BDNF genearen adierazpen maila desorekatuak, nahasmendu neuropsikiatriko ezberdinaren garapenean implikatuta daudela ere frogatu izan da. Hala nola, depresioa, eskizofrenia, alzheimer gaixotasuna, espektro autistaren nahasmendua eta arreta gabezia eta hiperaktibitatearen nahasmenduaren eta BDNF mailen arteko erlazioa aurkitu izan dute.

Hasieran planteatutako helburuei jarraituz, lan honek, neurogarapenean eragina duten faktoreen ezagutzari ekarpena egiten dio, eta beraz, osasunaren sustapenerako eta neurogarapeneko asaldura eta nahasteen etiologia, prebentzioa eta interbentziorako funtsezkoak diren faktore eta mekanismoak lantzen dira. Lerro honetan, etorkizuneko ikerketak beharrezkoak dira hutsuneak betetzeko, hala nola neurogarapenean eragina duten faktore berriak mahai gainean jartzeko, aztertu izan diren faktoreen funtzionamendua hobeto ulertzeko, BDNF-aren erregulazio epigenetikoaren inguruko emaitza sendoagoak lortzeko eta BDNF-aren eragina animalia ikerketetan ez ezik, gizakiengan ere aztertzeko. Haatik, ebidentziak jada adierazi du neurogarapena faktore genetikoengatik ez ezik, inguruneko faktoreengandik baldintzatua ematen dela, eta gertakari eta esperientzia goiztiar hauek, epe-luzerako ondorioak izan ditzaketela banakoen osasun mentalean eta nahasmenduen garapenean.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] STILES, J. eta JERNIGAN, T.L. 2010. «The basics of brain development». *Neuropsychology Review*, **20(4)**, 327–348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- [2] FÖRSTER, J. eta LÓPEZ, I. (2022). «Human neurodevelopment: A continuous change process of an open and context-sensitive system». *Revista Médica Clínica Las Condes*, **33(4)**, 338–346. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.06.001>
- [3] MIGUEL, P.M., PEREIRA, L.O., SILVEIRA, P.P. eta MEANEY, M.J. (2019). «Early environmental influences on the development of children's brain structure and function». *Developmental Medicine and Child Neurology*, **61(10)**, 1127–1133. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14182>
- [4] GHASSABIAN, A., SUNDARAM, R., CHAHAL, N., MCLAIN, A.C., BELL, E., LAWRENCE, D.A. eta YEUNG, E.H. (2017). «Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development». *Development and Psychopathology*, **29(4)**, 1499–1511. <https://doi.org/10.1017/S0954579417000414>
- [5] GRAY, J.D., MILNER, T.A. eta MCEWEN, B.S. (2013). «Dynamic plasticity: The role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors». *Neuroscience*, **239**, 214–227. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.034>
- [6] JOHNSON, S.B., BLUM, R.W. eta GIEDD, J. (2009). «Adolescent Maturity and the Brain: The Promise and Pitfalls of Neuroscience Research in Adolescent Health Policy». *Journal of Adolescent Health*, **45(3)**, 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2009.05.016>
- [7] LEGÜE, M. (2022). «Relevance of epigenetic mechanisms during normal neurodevelopment and consequences of their alterations». *Revista Médica Clínica Las Condes*, **33(4)**, 347–357. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.07.001>

- [8] BAGOT, R.C. eta MEANEY, M.J. (2010). «Epigenetics and the biological basis of gene × environment interactions». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **49(8)**, 752–771. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.06.001>
- [9] MENG, S., ZHOU, H., FENG, Z., XU, Z., TANG, Y. eta WU, M. (2019). «Epigenetics in neurodevelopment: Emerging role of circular RNA». *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **13**, 327. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00327>
- [10] ISMAIL, F.Y., FATEMI, A. eta JOHNSTON, M.V. (2017). «Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain». *European Journal of Paediatric Neurology*, **21(1)**, 23–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>
- [11] RICE, D. eta BARONE JR, S. (2000). «Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models». *Environmental health perspectives*, **108(3)**, 511-533.
- [12] SAHAY, A., KALE, A. eta JOSHI, S. (2020). «Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development». *Neuropeptides*, **83**, 102075.
<https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102075>
- [13] LIU, D.Y., SHEN, X.M., YUAN, F.F., GUO, O.Y., ZHONG, Y., CHEN, J.G., ZHU, L.Q. eta WU, J. (2015). «The Physiology of BDNF and Its Relationship with ADHD». *Molecular Neurobiology*, **52(3)**, 1467–1476. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8956-6>
- [14] BALARATNASINGAM, S. eta JANCA, A. (2012). «Brain Derived Neurotrophic Factor: A novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders». *Pharmacology and Therapeutics*, **134(1)**, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.01.006>
- [15] UGUZ, F., SONMEZ, E.O., SAHINGOZ, M., GOKMEN, Z., BASARAN, M., GEZGINC, K., SONMEZ, G., KAYA, N., ERDEM, S.S., CICEKLER, H. eta TASYUREK, E. (2013). «Maternal generalized anxiety disorder during pregnancy and fetal brain development: A comparative study on cord blood brain-derived neurotrophic factor levels». *Journal of Psychosomatic Research*, **75(4)**, 346–350. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.04.010>

- [16] YEOM, C.W., PARK, Y.J., CHOI, S.W. eta BHANG, S.Y. (2016). «Association of peripheral BDNF level with cognition, attention and behavior in preschool children». *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, **10(1)**. <https://doi.org/10.1186/s13034-016-0097-4>
- [17] SONMEZ, E.O., UGUZ, F., SAHINGOZ, M., SONMEZ, G., KAYA, N., CAMKURT, M.A., GOKMEN, Z., BASARAN, M., GEZGINC, K., ERDEM, S.S., DULGER, H.H. eta TASYUREK, E. (2019). «Effect of maternal depression on brain-derived neurotrophic factor levels in fetal cord blood». *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **17(2)**, 308–313. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.2.308>
- [18] BOULLE, F., VAN DEN HOVE, D.L.A., JAKOB, S.B., RUTTEN, B.P., HAMON, M., VAN OS, J., LESCH, K.P., LANFUMEY, L., STEINBUSCH, H.W. eta KENIS, G. (2012). «Epigenetic regulation of the BDNF gene: Implications for psychiatric disorders». *Molecular Psychiatry*, **17(6)**, 584–596. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.107>
- [19] LEE, B.H. eta KIM, Y.K. (2009). «Reduced platelet BDNF level in patients with major depression». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **33(5)**, 849–853. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.04.002>
- [20] SÖZERİ-VARMA, G., ENLİ, Y., AYDIN, E., TOKERURGULU, T., ALACAM, H. eta KALKANOĞUZHANOĞLU, N. (2012). «Relationship between serum BDNF levels and cognitive functions, cortisol levels in depressive disorder?». *Journal of Mood Disorders*, **2(2)**, 58. <https://doi.org/10.5455/jmood.20120619051904>
- [21] GRATACÒS, M., GONZÁLEZ, J.R., MERCADER, J.M., DE CID, R., URRETA VIZCAYA, M. eta ESTIVILL, X. (2007). «Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met and Psychiatric Disorders: Meta-Analysis of Case-Control Studies Confirm Association to Substance-Related Disorders, Eating Disorders, and Schizophrenia». *Biological Psychiatry*, **61(7)**, 911–922. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.025>
- [22] HAN, M. eta DENG, C. (2020). «BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia». *Neuroscience Letters*, **726**, 133870

- [23] LASKE, C., STRANSKY, E., LEYHE, T., ESCHWEILER, G.W., WITTORF, A., RICHARTZ, E., BARTELS, M., BUCHKREMER, G. eta SCHOTT, K. (2006). «Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease». *Journal of Neural Transmission*, **113(9)**, 1217–1224. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0397-y>
- [24] TAPIA-ARANCIBIA, L., ALIAGA, E., SILHOL, M. eta ARANCIBIA, S. (2008). «New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease». *Brain Research Reviews*, **59(1)**, 201–220. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007>
- [25] RICCI, S., BUSINARO, R., IPPOLITI, F., LO VASCO, V.R., MASSONI, F., ONOFRI, E., TROILI, G.M., PONTECORVI, V., MORELLI, M., RAPP RICCIARDI, M. eta ARCHER, T. (2013). «Altered cytokine and BDNF levels in autism spectrum disorder». *Neurotoxicity Research*, **24(4)**, 491–501. <https://doi.org/10.1007/s12640-013-9393-4>
- [26] BADIHIAN, N., DANIALI, S.S. eta KELISHADI, R. (2020). Transcriptional and epigenetic changes of brain derived neurotrophic factor following prenatal stress: A systematic review of animal studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **117**, 211–231. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.018>
- [27] KUNDAKOVIC, M. eta JARIC, I. (2017). The epigenetic link between prenatal adverse environments and neurodevelopmental disorders. *Genes*, **8(3)**, 104. <https://doi.org/10.3390/genes8030104>
- [28] ZHENG, Y., FAN, W., ZHANG, X. eta DONG, E. (2016). Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. *Epigenetics*, **11(2)**, 150–162. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1146850>
- [29] DONG, E., DZITOYEVA, S.G., MATRISCIANO, F., TUENTING, P., GRAYSON, D.R. eta GUIDOTTI, A. (2015). Brain-derived neurotrophic factor epigenetic modifications associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Biological Psychiatry*, **77(6)**, 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.012>

- [30] ST-CYR, S. eta MCGOWAN, P.O. (2015). Programming of stress-related behavior and epigenetic neural gene regulation in mice offspring through maternal exposure to predator odor. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **9**, 145. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00145>
- [31] BOERSMA, G.J., LEE, R.S., CORDNER, Z.A., EWALD, E.R., PURCELL, R.H., MOGHADAM, A.A. eta TAMASHIRO, K.L. (2014). (2014). Prenatal stress decreases Bdnf expression and increases methylation of Bdnf exon IV in rats. *Epigenetics*, **9(3)**, 437–447. <https://doi.org/10.4161/epi.27558>
- [32] BRAITHWAITE, E.C., KUNDAKOVIC, M., RAMCHANDANI, P.G., MURPHY, S.E. eta CHAMPAGNE, F.A. (2015). Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1 1F and BDNF IV DNA methylation. *Epigenetics*, **10(5)**, 408–417. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1039221>
- [33] KODOMARI, I., WADA, E., NAKAMURA, S. eta WADA, K. (2009). Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta. *Neurochemistry International*, **54(2)**, 95–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.11.005>
- [34] AMGALAN, A., ANDESCAVAGE, N. eta LIMPEROPOULOS, C. (2021). Prenatal origins of neuropsychiatric diseases. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, **110(6)**, 1741–1749. <https://doi.org/10.1111/apa.15766>
- [35] GHIMIRE, U., PAPABATHINI, S.S., KAWUKI, K., OBORE, N. eta MUSA, T.H. (2021). Depression during pregnancy and the risk of low birth weight, preterm birth and intrauterine growth restriction-an updated meta-analysis. *Early Human Development*, **152**, 105243. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105243>
- [36] MARANGONI, S.R., GAVIOLI, A., DIAS, L.E. eta DE OLIVEIRA, M.L.F. (2022). Consumption of drugs of abuse during pregnancy analyzed by means of the opportunistic screening method. *Cogitare Enfermagem*, **27**. <https://doi.org/10.5380/ce.v27i0.79282>
- [37] CARMONA, R., LÓPEZ, N., BARRIGÓN, M.L., RUIZ, C., MENÉNDEZ, I., SÁNCHEZ, M. eta BACA-GARCÍA, E. (2022). Salud mental, abuso de sustancias y trastornos duales en el embarazo: Tasas de prevalencia y tratamiento en un país desarrollado. *Adicciones*, **34(4)**, 299-308.

- [38] YOCHUM, E., DOHERTY-LYON, S., HOFFMAN, C., HOSSAIN, M.M., ZELIKOFF, J.T. eta RICHARDSON, J.R. (2014). Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior: Role of altered catecholamines and BDNF. *Experimental Neurology*, **254**, 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.01.016>
- [39] EKBLAD, M., KORKEILA, J. eta LEHTONEN, L. (2015). Smoking during pregnancy affects foetal brain development. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, **104**(1), 12–18. <https://doi.org/10.1111/apa.12791>
- [40] TOLEDO-RODRIGUEZ, M., LOTFIPOUR, S., LEONARD, G., PERRON, M., RICHER, L., VEILLETTE, S., PAUSOVA, Z. eta PAUS, T. (2010). Maternal smoking during pregnancy is associated with epigenetic modifications of the brain-derived neurotrophic factor-6 exon in adolescent offspring. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **153**(7), 1350–1354. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31109>
- [41] FIORE, M., LAVIOLA, G., ALOE, L., DI FAUSTO, V., MANCINELLI, R. eta CECCANTI, M. (2009). Early exposure to ethanol but not red wine at the same alcohol concentration induces behavioral and brain neurotrophin alterations in young and adult mice. *NeuroToxicology*, **30**(1), 59–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.11.009>
- [42] LEES, B., MEWTON, L. JACOBUS, J., VALADEZ, E.A., STAPINSKI, L.A., TESSION, M., TAPERT, S.F. eta SQUEGLIA, L.M. (2020). Association of Prenatal Alcohol Exposure with Psychological, Behavioral, and Neurodevelopmental Outcomes in Children from the Adolescent Brain Cognitive Development Study. *American Journal of Psychiatry*, **177**(11), 1060–1072. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010086>
- [43] FREITAS-VILELA, A.A., PEARSON, R.M., EMMETT, P., HERON, J., SMITH, A.D.A.C., EMOND, A., HIBBELN, J.R., CASTRO, M.B.T. eta KAC, G. (2018). Maternal dietary patterns during pregnancy and intelligence quotients in the offspring at 8 years of age: Findings from the ALSPAC cohort. *Maternal and Child Nutrition*, **14**(1). <https://doi.org/10.1111/mcn.12431>
- [44] LI, M., FRANCIS, E., HINKLE, S.N., AJJARAPU, A.S. eta ZHANG, C. (2019). Preconception and prenatal nutrition and neurodevelopmental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, **11**(7), 1628. <https://doi.org/10.3390/nu11071628>

- [45] CORTÉS-ALBORNOZ, M.C., GARCÍA-GUÁQUETA, D.P., VELEZ-VAN-MEERBEKE, A. eta TALERO-GUTIÉRREZ, C. (2021). Maternal nutrition and neurodevelopment: A scoping review. *Nutrients* **13(10)**, 3530. <https://doi.org/10.3390/nu13103530>
- [46] YAMAZAKI, M., YAMADA, H., MUNETSUNA, E., ISHIKAWA, H., MIZUNO, G., MUKUDA, T., MOURI, A., NABESHIMA, T., SAITO, K., SUZUKI, K., HASHIMOTO, S. eta OHASHI, K. (2018). Excess maternal fructose consumption impairs hippocampal function in offspring via epigenetic modification of BDNF promoter. *FASEB Journal*, **32(5)**, 2549–2562. <https://doi.org/10.1096/fj.201700783RR>
- [47] NANDWANA, V., NANDWANA, N.K., DAS, Y., SAITO, M., PANDA, T., DAS, S., ALMAGUEL, F., HOSMANE, N.S. eta DAS, B.C. (2022). The Role of Microbiome in Brain Development and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, **27(11)**. <https://doi.org/10.3390/molecules27113402>
- [48] AL RUBAYE, H., ADAMSON, C.C. eta JADAVJI, N.M. (2021). The role of maternal diet on offspring gut microbiota development: A review. *Journal of Neuroscience Research*, **99(1)**, 284–293. <https://doi.org/10.1002/jnr.24605>
- [49] MAQSOOD, R. eta STONE, T.W. (2016). The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders. *Neurochemical Research*, **41(11)**, 2819–2835. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2039-1>
- [50] NAKAMURA, K., ITOH, K., YAOI, T., FUJIWARA, Y., SUGIMOTO, T. eta FUSHIKI, S. (2006). Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. *Journal of Neuroscience Research*, **84(6)**, 1197–1205. <https://doi.org/10.1002/jnr.21020>
- [51] NAKAMURA, K., ITOH, K., SUGIMOTO, T. eta FUSHIKI, S. (2007). Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure. *Neuroscience Letters*, **420(2)**, 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.093>
- [52] KUNDAKOVIC, M., GUDSNUK, K., HERBSTMAN, J. B., TANG, D., PERERA, F. P. eta CHAMPAGNE, F. A. (2015). DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112(22)**, 6807–6813. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408355111>

- [53] PERERA, F., VISHNEVETSKY, J., HERBSTMAN, J. B., CALAFAT, A. M., XIONG, W., RAUH, V. eta WANG, S. (2012). Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an innerity cohort. *Environmental Health Perspectives*, **120**(8), 1190–1194. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104492>
- [54] JOHANSSON, C., CASTOLDI, A. F., ONISHCHENKO, N., MANZO, L., VAHTER, M. eta CECCATELLI, S. (2007). Neurobehavioural and molecular changes induced by methylmercury exposure during development. *Neurotoxicity research*, **11**, 241-260.
- [55] ONISHCKENKO, N., KARPOVA, N., SABRI, F., CASTRÉN, E. eta CECCATELLI, S. (2008). Long-lasting depression-like behavior and epigenetic changes of BDNF gene expression induced by perinatal exposure to methylmercury. *Journal of Neurochemistry*, **106**(3), 1378–1387. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05484.x>
- [56] NELSON, C. A. eta GABARD-DURNAM, L. J. (2020). Early Adversity and Critical Periods: Neurodevelopmental Consequences of Violating the Expectable Environment. *Trends in Neurosciences*, **43**(3), 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.01.002>
- [57] ROTH, T. L. eta SWEATT, J. D. (2011). Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences. *Hormones and Behavior*, **59**(3), 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.05.005>
- [58] ZHOU, A., ANCELIN, M.-L., RITCHIE, K. eta RYAN, J. (2023). Childhood adverse events and BDNF promoter methylation in later-life. *Frontiers in Psychiatry*, **14**. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1108485>
- [59] FACHIM, H. A., CORSI-ZUELLI, F., LOUREIRO, C. M., IAMJAN, S., SHUHAMA, R., JOCA, S., MENEZES, P. R., HEALD, A., LOUZADA-JUNIOR, P., DALTON, C. F., DEL-BEN, C. M. eta REYNOLDS, G. P. (2021). Early-life stress effects on BDNF DNA methylation in first-episode psychosis and in rats reared in isolation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **108**, 110188. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110188>
- [60] CAMPBELL, T. S., DONOGHUE, K. M., GHOSH, U., NELSON, C. M. eta ROTH, T. L. (2022). Early Life Stress Affects Bdnf Regulation: A Role for Exercise Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**(19), 11729. <https://doi.org/10.3390/ijms231911729>

- [61] BONDAR, N. P. eta MERKULOVA, T. I. (2016). Brain-derived neurotrophic factor and early-life stress: Multifaceted interplay. *Journal of Biosciences*, **41(4)**, 751–758. <https://doi.org/10.1007/s12038-016-9648-3>
- [62] ROTH, T. L., LUBIN, F. D., FUNK, A. J. eta SWEATT, J. D. (2009). Lasting Epigenetic Influence of Early-Life Adversity on the BDNF Gene. *Biological Psychiatry*, **65(9)**, 760–769. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.028>
- [63] XUE, X., SHAO, S., WANG, W. eta SHAO, F. (2013). Maternal separation induces alterations in reversal learning and brain-derived neurotrophic factor expression in adult rats. *Neuropsychobiology*, **68(4)**, 243–249.
- [64] COHEN KKADOSH, K., MUHARDI, L., PARikh, P., BASSO, M., MOHAMED, H. J. J., PRAWITASARI, T., SAMUEL, F., MA, G. eta GEURTS, J. M. W. (2021). Nutritional support of neurodevelopment and cognitive function in infants and young children—an update and novel insights. *Nutrients*, **13(1)**, 199. <https://doi.org/10.3390/nu13010199>
- [65] BELFORT, M. B. (2017). The Science of Breastfeeding and Brain Development. *Breastfeeding Medicine*, **12(8)**, 459–461. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0122>
- [66] NASSAR, M. F., YOUNIS, N. T., EL-ARAB, S. E. eta FAWZI, F. A. (2011). Neuro-developmental outcome and brain-derived neurotrophic factor level in relation to feeding practice in early infancy. *Maternal and Child Nutrition*, **7(2)**, 188–197. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2010.00252.x>
- [67] BORRE, Y. E., O'KEEFFE, G. W., CLARKE, G., STANTON, C., DINAN, T. G. eta CRYAN, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*, **20(9)**, 509–518. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
- [68] ILIODROMITI, Z., TRIANTAFYLLOU, A. R., TSAOUSI, M., POULAKIS, A., PETROULOU, C., SOKOU, R., VOLAKI, P., BOUTSIKOU, T. eta IACOVIDOU, N. (2023). Gut Microbiome and Neurodevelopmental Disorders: A Link Yet to Be Disclosed. *Microorganisms*, **11(2)**, 487. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020487>
- [69] SALMANZADEH, H., AHMADI-SOLEIMANI, S. M., PACHENARI, N., AZADI, M., HALLIWELL, R. F., RUBINO, T. eta AZIZI, H. (2020). Adolescent drug exposure: A review of

evidence for the development of persistent changes in brain function. *Brain Research Bulletin*, **156**, 105–117. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.007>

[70] BRIONES, T. L. eta WOODS, J. (2013). Chronic binge-like alcohol consumption in adolescence causes depression-like symptoms possibly mediated by the effects of BDNF on neurogenesis. *Neuroscience*, **254**, 324–334. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.031>

[71] SAMPEDRO-PIQUERO, P., MORENO-FERNÁNDEZ, R. D., BEGEGA, A., LÓPEZ, M. eta SANTÍN, L. J. (2022). Long-term consequences of alcohol use in early adolescent mice: Focus on neuroadaptations in GR, CRF and BDNF. *Addiction Biology*, **27(2)**. <https://doi.org/10.1111/adb.13158>

[72] MIGUEZ, M. J., BUENO, D., ESPINOZA, L., CHAN, W. eta PEREZ, C. (2020). Among Adolescents, BDNF and Pro-BDNF Lasting Changes with Alcohol Use Are Stage Specific. *Neural Plasticity*, **2020**. <https://doi.org/10.1155/2020/3937627>

[73] NIEDERER, I., KRIEMLER, S., GUT, J., HARTMANN, T., SHINDLER, C., BARRAL, J. eta PUDEUR, J. J. (2011). Relationship of aerobic fitness and motor skills with memory and attention in preschoolers (Ballabeina): A cross-sectional and longitudinal study. *BMC Pediatrics*, **11(1)**, 1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-34>

[74] DI LIEGRO, C. M., SCHIERA, G., PROIA, P. eta DI LIEGRO, I. (2019). Physical activity and brain health. *Genes*, **10(9)**, 720. <https://doi.org/10.3390/genes10090720>

[75] GOMEZ-PINILLA, F., ZHUANG, Y., FENG, J., YING, Z. eta FAN, G. (2011). Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *European Journal of Neuroscience*, **33(3)**, 383–390. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07508.x>

[76] IERACI, A., MALLEI, A., MUSAZZI, L. eta POPOLI, M. (2015). Physical exercise and acute restraint stress differentially modulate hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts and epigenetic mechanisms in mice. *Hippocampus*, **25(11)**, 1380–1392. <https://doi.org/10.1002/hipo.22458>

[77] DINOFF, A., HERRMANN, N., SWARDFAGER, W. eta LANCTOT, K. L. (2017). The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *European Journal of Neuroscience*, **46(1)**, 1635-1646.

