

REVIEW ARTICLE

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dan proses penuaan: sebuah tinjauanNinik Mudjihartini¹**ABSTRAK**

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan faktor neurotrofin yang berpengaruh dalam mendukung pembentukan, perkembangan neuron, dan mempertahankan keberadaan neuron. BDNF dapat ditemukan dan aktif pada hipokampus, korteks, dan otak depan. Penuaan merupakan proses multifaktorial yang ditentukan oleh faktor genetik dan faktor epigenetik. Penurunan kadar BDNF menurunkan kemampuan belajar dan mengingat, terjadi pada orang lanjut usia atau yang mengalami penyakit neurodegeneratif. Penelitian membuktikan bahwa kadar BDNF yang tinggi mampu meningkatkan plastisitas neuron. BDNF memiliki reseptor TrkB dan p75 yang menentukan suatu neuron dapat bertahan hidup atau sebaliknya terjadi apoptosis. BDNF-TrkB mendukung pembentukan short term memory dan perkembangan neuron khususnya dendrit. BDNF-p75 mengaktifkan NFκB yang berperan dalam maturasi sistem saraf pusat. Peran BDNF sangat dipengaruhi oleh reseptornya. Nutrisi, metabolisme, perilaku, dan stres memengaruhi ekspresi BDNF. Faktor lingkungan yang meningkatkan kadar BDNF dapat menunda penuaan dan meningkatkan kemampuan kognitif.

Kata kunci: *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF, penuaan, neurodegeneratif, TrkB, p75

¹ Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

Korespondensi:

Ninik Mudjihartini
Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
Jalan Salemba Raya No. 6, Kota Jakarta Pusat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 10430, Indonesia
Email:
nininik.mujihartini@ui.ac.id

J Biomedika Kesehat 2021;4(3):120-129

DOI: 10.18051/JBiomedKes.2021.v4.120-129

pISSN: 2621-539X / eISSN: 2621-5470

Artikel akses terbuka (*open access*) ini didistribusikan di bawah lisensi Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

ABSTRACT

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and aging: a review

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophic factor that influences the formation, development of neurons, neurons existence. BDNF can be found and active in the hippocampus, cortex, and forebrain. Aging is a multifactorial process that is determined by genetic factors and epigenetic factors. A decrease in BDNF levels decreases the ability to learn and remember, which occurs in the elderly or those with neurodegenerative diseases. Research has shown that high BDNF levels can increase neuronal plasticity. BDNF has TrkB and p75 receptors, which determine whether a neuron can survive or otherwise apoptosis occurs. BDNF-TrkB supports the formation of short-term memory and the development of neurons, especially dendrites. BDNF-p75 activates NFkB, which plays a role in the maturation of the central nervous system. Its receptors strongly influence the role of BDNF. Nutrition, metabolism, behavior, and stress all influence BDNF expression. Environmental factors that increase BDNF levels can delay aging and improve cognitive abilities.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor, BDNF, aging, neurodegenerative, TrkB, p75

PENDAHULUAN

Penuaan adalah proses multifaktorial yang ditentukan oleh faktor genetik dan faktor epigenetik yang mengakibatkan penurunan fungsi fisiologis termasuk fungsi endokrin, imunologis dan kognitif. Sebagian besar individu yang menua menunjukkan penurunan secara bertahap kemampuan kognitif yang terkait dengan perubahan hipokampus atau kortek, yang keduanya merupakan daerah otak yang digunakan dalam proses belajar dan mengingat.⁽¹⁾ Perubahan memori yang disebabkan oleh usia dapat bervariasi pada setiap individu, dan semua jenis memori tidak mendapat pengaruh yang sama. Umumnya, fungsi kognitif berkaitan dengan plastisitas neuron. Neuroplastisitas adalah kapasitas neuron atau sel glial untuk memperbaiki atau meningkatkan efektivitas sinapsis melalui perubahan biokimia atau morfologi yang berkembang secara dinamis.^(1,2)

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan protein yang ada pada manusia yang dikoding oleh gen BDNF. BDNF merupakan bagian dari kelompok faktor neurotrofin yang banyak memiliki pengaruh dalam mendukung fungsi dan perkembangan neuron. Pada otak, BDNF ditemukan aktif di area hipokampus, korteks, dan area basal.⁽¹⁾ Hasil penelitian membuktikan bahwa neurotrofin adalah mediator molekul penting terhadap struktur dan fungsi neuroplastisitas yang mampu melindungi neuron terhadap berbagai kerusakan otak.^(3,4) BDNF merupakan salah satu jenis neurotrofin yang reseptornya adalah *Tropomyosin receptor kinase B* (TrkB). BDNF banyak diekspresikan pada daerah otak dengan tingkat plastisitas yang tinggi, yaitu di hipokampus, hipotalamus, dan korteks. BDNF

juga berperan dalam mengatur transmisi sinapsis dan perubahan ekspresi yang diatur oleh aktivitas neuron.⁽⁵⁾ Beberapa bukti baru menunjukkan bahwa tipe latihan pembelajaran pada tikus dewasa mampu menstimulasi tidak hanya BDNF, tetapi juga seluruh metabolisme BDNF termasuk reseptornya, TrkB. Pemberian BDNF dapat menangkalkan pengaruh neurotoksik β -*amyloid* baik secara *in vivo* maupun *in vitro*, yang telah banyak diketahui sebagai pembawa penyakit Alzheimer.⁽¹⁾ Pembahasan pada makalah ini bertujuan untuk mengetahui lebih lanjut hubungan BDNF dengan proses penuaan normal, dan penuaan yang disebabkan oleh penyakit neurodegeneratif pada sistem saraf pusat.

Sintesis BDNF

Neuron di otak mamalia termasuk manusia, berasal dari *neural stem cell* dan sel progenitor yang terjadi selama proses embriogenesis. Proses ini dikenal sebagai neurogenesis. Selama neurogenesis, BDNF diketahui berkontribusi mestimulasi neurogenesis pada bagian hipokampus.⁽⁶⁾ BDNF merupakan salah satu jenis neurotrofin yang paling aktif.^(7,8,9) BDNF diproduksi oleh sel sistem saraf pusat, sel vaskular endotelial, dan sel otot polos.⁽¹⁰⁾ Pada manusia, BDNF dikoding oleh gen yang terdiri atas 11 ekson. Transkripsi BDNF yang berbeda dihasilkan dari penggunaan promotor alternatif dan *splicing events*.⁽¹¹⁾

Sintesis dan pematangan BDNF melalui beberapa tahapan, yaitu intraseluler dan ekstraseluler. Pada jalur intraseluler, prekursor sekuens pre-pro-BDNF diproduksi di dalam retikulum endoplasmik dan di transpor ke aparatus Golgi. Pembelahan yang terjadi di intraseluler

menyebabkan *pre-region* terlepas dan terbentuk pro-BDNF. Bagian pro-domain selanjutnya juga dilepaskan dan menghasilkan *mature BDNF* (m-BDNF). Pembentukan m-BDNF yang berlangsung di vesikel intraseluler ini memungkinkan transportasi neurotrophin ke terminal akson dan selanjutnya melalui membran presinaps dilepaskan ke ruang ekstraseluler. Enzim yang berperan pada fase intraseluler adalah *convertase* dan *furin*. Pada jalur ekstraseluler, pro-BDNF dilepaskan ke daerah ekstraseluler kemudian diproses oleh *metalloproteinase 2* dan *9* (MMP2 dan MMP9), plasmin, dan protease ekstraseluler. (Gambar 1).⁽¹²⁾

Peranan BDNF

Pada otak, BDNF aktif dalam hipokampus, korteks, dan otak depan yang memiliki fungsi dalam proses berpikir dan ingatan jangka panjang. Selain di otak, BDNF juga terekspresi pada retina, motor neuron, ginjal, air liur, dan prostat.⁽¹³⁾ BDNF berperan pada neuron sistem saraf pusat untuk mendukung keberadaan neuron, membantu pertumbuhan dan diferensiasi neuron baru, meningkatkan sinaptogenesis, berperan dalam neurogenesis, serta mampu melindungi *Neural Stem Cells* (NSC) dan *Neural Precursor Cells* (NPC).⁽¹⁴⁾

Tikus yang lahir tanpa kemampuan untuk membuat BDNF menderita cacat perkembangan pada otak dan sistem saraf sensorik, dan biasanya segera mati setelah kelahiran. Hal ini menunjukkan bahwa BDNF memainkan peran penting dalam perkembangan saraf normal.⁽¹⁵⁾

BDNF mampu meningkatkan sinaptogenesis, yang merupakan proses perakitan sinapsis baru dan pembongkaran sinapsis lama oleh β -*adducin*. *Adducins* adalah protein membran-skeletal yang menutupi ujung filamen aktin dan meningkatkan penyatuan filamen aktin dengan spektrin maupun protein sitoskeleton lainnya. Hal ini menciptakan jaringan sitoskeleton yang stabil dan kokoh. Aktin memiliki berbagai peran dalam fungsi sinaptik.⁽¹⁶⁾ Pada neuron pra-sinaptik, aktin terlibat dalam pembentukan vesikula sinaptik dan pemulihan vesikel setelah pelepasan neurotransmitter.⁽¹⁷⁾

Input sensorik dari rangsangan lingkungan diinisiasi oleh korteks sebelum sampai ke hipokampus melalui jalur aferen. Ekspresi

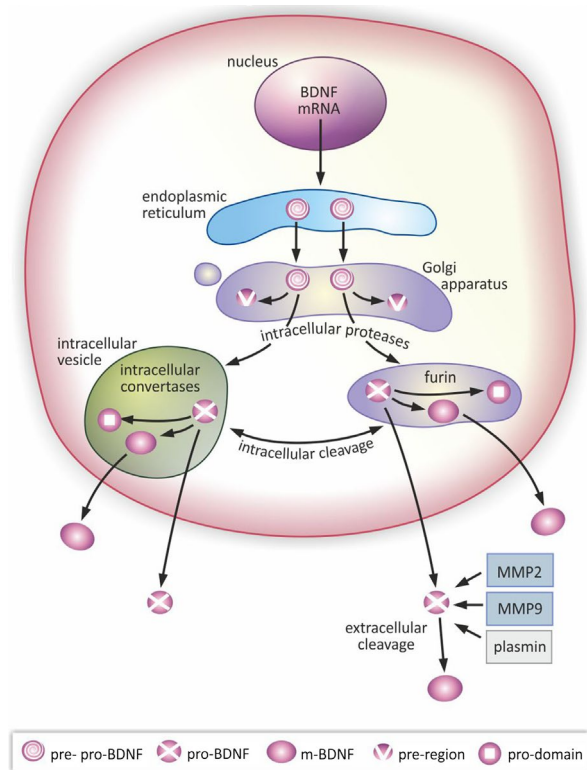
BDNF diperkuat secara bermakna oleh pengayaan lingkungan untuk meningkatkan proses kognitif. Pengaruh lingkungan dapat meningkatkan sinaptogenesis, dendritogenesis, dan neurogenesis yang menyebabkan peningkatan kinerja pada berbagai tugas pembelajaran dan memori. BDNF memediasi lebih banyak jalur yang terlibat dalam proses pengayaan-pengayaan ini dibandingkan molekul lain dan sangat diatur oleh aktivitas kalsium, sehingga sangat sensitif terhadap aktivitas neuron.⁽⁸⁾ BDNF juga diperlukan untuk pemeliharaan noradrenergik dan serotonergik pada otak tikus usia lanjut.⁽¹⁸⁾

BDNF berperan penting dalam neurogenesis, dapat melindungi dan menghambat kerusakan jalur pada NSC dan NPC yang berfungsi dalam respons neurogenik untuk meningkatkan kemampuan hidup sel.⁽¹⁹⁾ Penelitian *in vivo* terbaru menunjukkan fungsi BDNF yang mampu meningkatkan ketahanan neuron sensorik saraf tepi selama perkembangan otak.⁽⁹⁾

Mekanisme aksi BDNF

BDNF mengikat setidaknya dua reseptor pada permukaan, yaitu TrkB dan *low-affinity nerve growth factor receptor* (LNGFR). Reseptor TrkB dikoding oleh gen *Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2* (NTRK2) dan merupakan kelompok reseptor tirosin kinase yang mencakup *Tropomyosin receptor kinase A* (TrkA) dan *Tropomyosin receptor kinase C* (TrkC). Autofosforilasi TrkB bergantung pada hubungan spesifik ligannya dengan BDNF, aktivitas ekspresi bergantung pada faktor neurotik yang mengatur plastisitas. Pengaktifan jalur BDNF-TrkB penting dalam pengembangan memori jangka pendek dan pertumbuhan neuron.⁽²⁰⁾

Semua neurotrofin dapat berinteraksi dengan reseptor LNGFR atau biasa disebut p75. Bila reseptor p75 diaktifkan, akan menyebabkan aktivasi reseptor *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B). Sinyal neurotrofin lebih cenderung untuk memicu apoptosis dibandingkan mempertahankan sel hidup pada kondisi ekspresi sel yang menghasilkan reseptor p75 tanpa adanya reseptor Trk.⁽²¹⁾ Studi terbaru mengungkapkan *isoform* yang terpotong dari reseptor TrkB (t-TrkB) bersifat dominan negatif terhadap reseptor neurotrofin p75, menghambat aktivitas p75, dan mencegah



Gambar 1. Sintesis BDNF ⁽¹²⁾

kematian sel yang dimediasi oleh BDNF.⁽²²⁾

Pada Gambar 2, heterodimerisasi p75 dan TrkB sebagai respons terhadap BDNF menyebabkan fosforilasi I κ B dan membebaskan NF κ B. NF κ B masuk ke dalam nukleus dan memicu transkripsi gen untuk mendukung neuron tetap hidup. Hal yang berlawanan terjadi sebagai respons terhadap pro-BDNF yang mengaktifkan Jun-Kinase (c-Jun) yang mengaktifkan gen proapoptosis dan menyebabkan sel mati.⁽²³⁾

Penuaan jaringan saraf

Penuaan pada saraf merupakan proses multifaktorial yang ditentukan oleh faktor genetik maupun epigenetik seperti kondisi kesehatan, pengalaman hidup, nutrisi, aktivitas, dan faktor keturunan memengaruhi proses penuaan. Sistem neurologis terutama otak juga tidak terlepas dari penuaan. Neuron-neuron menjadi semakin kompleks dan tumbuh seiring kita dewasa, tetapi neuron-neuron tersebut tidak dapat mengalami regenerasi. Keadaan ini menyebabkan kemampuan kognitif, yaitu belajar dan mengingat pada usia lanjut mengalami penurunan dari tahun ke tahun secara perlahan-lahan.⁽²⁴⁾

Perubahan struktural merupakan perubahan yang paling jelas terlihat pada otak itu

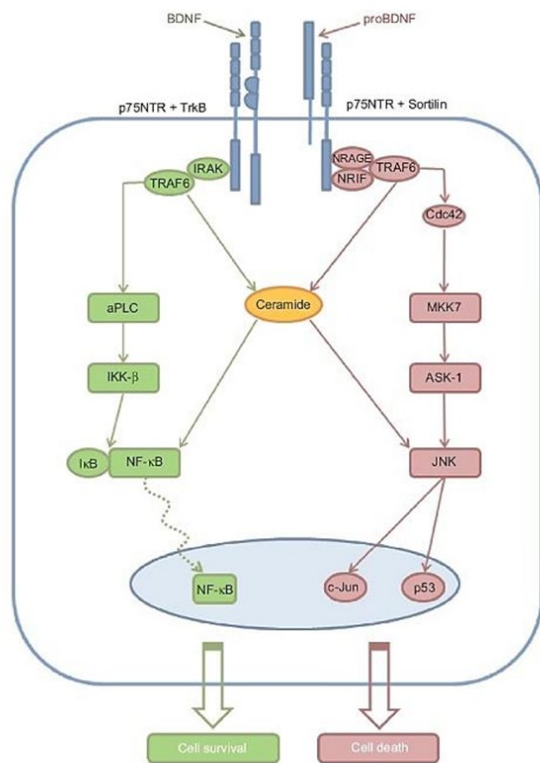
sendiri, walaupun bagian lain dari sistem saraf pusat juga terpengaruh. Ukuran otak mengalami perubahan yang diakibatkan oleh atrofi girus serta dilatasi sulkus dan ventrikel otak.⁽²⁵⁾ Korteks serebral adalah daerah otak yang paling besar kehilangan neuron. Penurunan aliran darah serebral dan penggunaan oksigen juga telah diketahui akan terjadi selama proses penuaan. Perubahan pada sistem neurologis termasuk kehilangan dan penyusutan neuron sekitar 10% terjadi pada usia 80 tahun.⁽²⁶⁾

BDNF pada penuaan dan penyakit neurodegeneratif

Penyakit neurodegeneratif dapat menyebabkan kerusakan berbagai fungsi jaringan dan sel dalam tubuh. Akibatnya berbagai penyakit ini secara langsung menyebabkan penuaan yang lebih cepat dibandingkan keadaan normal.⁽²⁷⁾

Pada penuaan terjadi penurunan kemampuan kognitif bertahap yang terkait dengan perubahan, yaitu korteks atau hipokampus, dua bagian otak terlibat dalam proses mengingat dan belajar.⁽²⁴⁾ BDNF membantu melindungi neuron dari kerusakan akibat infeksi atau cedera. BDNF adalah protein dimer kecil, yang secara struktural terkait dengan NGF, dan banyak diekspresikan di otak mamalia dewasa serta bertindak juga sebagai mediator penting plastisitas sinaptik dan pembentukan memori. Ekspresi BDNF pada sistem saraf pusat dipengaruhi oleh berbagai faktor terhadap otak, seperti kejang, stres, iskemia, dan hipoglikemia. Perubahan dalam ekspresinya dapat menyebabkan beberapa keadaan patologik, seperti depresi, Alzheimer, penyakit Parkinson, dan epilepsi.⁽²⁸⁾ Berbagai penelitian telah menunjukkan hubungan antara BDNF dan kondisi seperti depresi, skizofrenia, gangguan obsesif-kompulsif, penyakit Alzheimer, penyakit Huntington, sindrom Rett, demensia, anoreksia nervosa, dan bulimia nervosa.⁽²⁹⁾

Sebuah studi dilakukan pada pria dan wanita asal Finlandia, mengemukakan bahwa BDNF tidak terkait dengan kognisi pada pria. Namun, tingkat BDNF dapat mengindikasikan gangguan memori dan fungsi kognitif umum pada wanita usia lanjut.⁽³⁰⁾ Studi praklinis menunjukkan bahwa defisiensi BDNF kronis menyebabkan penurunan kemampuan belajar bergantung pada usia hewan setelah umur tujuh



Gambar 2. TrkB dan p75⁽²³⁾

bulan. Korelasi positif antara tingkat BDNF hipokampus dan kinerja pembelajaran selama percobaan menggunakan *probe* melibatkan hewan, menunjukkan kinerja pembelajaran yang baik selama tes memori jangka panjang.⁽⁸⁾

Stres

Paparan stres dan hormon stres kortikosteron telah terbukti mengurangi ekspresi BDNF pada tikus, dan jika paparan terus berlanjut, hal ini dapat menyebabkan atrofi hipokampus. Atrofi hipokampus dan struktur limbik lainnya terjadi pada manusia yang menderita depresi kronis.⁽³¹⁾ Hasil penelitian lainnya juga menyimpulkan bahwa eksitasi neurotransmitter glutamat, olahraga, pembatasan kalori, *intellectual stimulation*, curcumin, dan berbagai perawatan untuk mengurangi depresi (seperti antidepresan dan terapi *electroconvulsive*) meningkatkan ekspresi BDNF di otak.⁽³²⁾ Dalam beberapa kasus perawatan, seperti obat-obatan dan terapi *electroconvulsive*, telah terbukti melindungi atau membalikkan atrofi ini.⁽³³⁾

Skizofrenia

Sebagian besar bukti terbaru menunjukkan

keterkaitan antara skizofrenia dan BDNF. BDNF sangat penting untuk kelangsungan hidup sistem saraf pusat (SSP), sistem saraf tepi (perifer), serta *synaptogenesis* selama perkembangan dan bahkan setelah perkembangan. Perubahan BDNF berkaitan dengan patogenesis skizofrenia.⁽⁸⁾ BDNF telah ditemukan di banyak area otak dan berperan penting mendukung pembentukan memori. Tingkat mRNA BDNF menurun pada lapisan kortikal IV dan V dari korteks prefrontal dorsolateral penderita skizofrenia, area yang diketahui terlibat dengan memori kerja.⁽³⁴⁾

Alzheimer

Analisis *post mortem* telah menunjukkan tingkat BDNF yang rendah di jaringan otak orang-orang dengan penyakit Alzheimer. Studi menunjukkan bahwa faktor neurotropika memiliki peran protektif terhadap toksisitas beta amyloid.⁽³⁵⁾

Epilepsi

Epilepsi juga telah dikaitkan dengan polimorfisme di BDNF. BDNF berperan vital dalam pembentukan struktur otak, sehingga menyebabkan BDNF mempengaruhi perkembangan neuropatologi BDNF. Tingkat protein BDNF dan mRNA BDNF tersusun dalam epilepsi.⁽³⁶⁾

BDNF dan reseptor Trk

Produksi BDNF sangat diatur sepanjang waktu pada tahap awal perkembangan hingga akhir kehidupan. BDNF sangat penting untuk pengembangan morfologi neuron seperti arah dendrit, jumlah, serta ukuran soma.⁽²⁸⁾ Hal ini penting karena morfologi neuron memiliki pengaruh dalam proses pembelajaran dan pengembangan keterampilan motorik. Penelitian telah melaporkan bahwa interaksi antara BDNF dan TrkB sangat penting dalam mendorong pertumbuhan dendritik. BDNF diperlukan pada tahap perkembangan, tingkat BDNF telah terbukti menurun pada jaringan dengan penuaan. Studi yang menggunakan subjek manusia telah menemukan bahwa volume hipokampus menurun dengan penurunan kadar BDNF dalam plasma maupun serum (Tabel 1).⁽³⁷⁾ Meskipun ini tidak berarti BDNF harus berdampak pada volume hipokampus, namun ini menunjukkan ada

Tabel 1. Perubahan BDNF dan reseptor Trk pada manusia ⁽³⁷⁾

Kondisi	Pengukuran	BDNF dan/atau molekul berkaitan	Struktur
Tua vs muda	ELISA	↓BDNF	Serum
Tua vs muda	ELISA	↓BDNF	Plasma
Bayi, remaja, dewasa, tua	ISH	BDNF usia prenatal>dewasa	Hipokampus
Bayi, remaja, dewasa, tua	Northern blot ISH	trkB.FL mRNA bayi >remaja>tua	Area kortikal prefrontal koteks

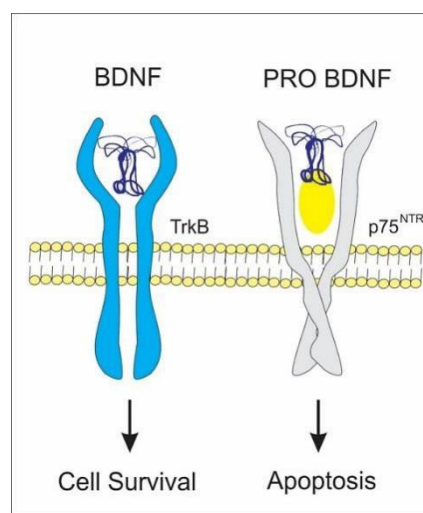
ISH, *in situ hybridization*; ELISA, *two-site enzyme-immunoassay system*.

hubungan yang mungkin menjelaskan beberapa penurunan kognitif yang terjadi selama penuaan. ⁽³⁷⁾

Trombosit manusia juga mengandung sejumlah besar protein BDNF dan berkontribusi pada jumlah BDNF serum. ⁽³⁸⁾ Hilangnya sinapsis pada girus dentata tikus sebagai akibat penuaan normal dan penurunan memori spasial terkait usia, juga berkorelasi dengan penurunan ekspresi mRNA BDNF. ^(39,40) Meskipun terjadinya kematian neuron pada penyakit neurodegeneratif merupakan faktor yang penting, menurunnya fungsi kognitif, hilangnya tonjolan dendrit, dan kematian sel neuron juga berpengaruh terhadap fungsi otak pada penuaan normal. BDNF dan mRNA TrkB yang terlokalisasi dengan tonjolan dendrit, kepadatan dendrit berkurang pada individu sejak usia lanjut. Terdapat hubungan yang nyata antara BDNF dan ekspresi mRNA TrkB dengan kerusakan koneksi sinapsis pada penuaan. ⁽⁴¹⁾ Perubahan bentuk tonjolan dan penggantian dapat mengubah koneksi sinapsis dan kerusakan koneksi sinapsis. ⁽⁴²⁾

BDNF secara berbeda diekspresikan di beberapa jaringan otak. Nutrisi, metabolisme, perilaku, dan stres memengaruhi ekspresi faktor neurotropik ini di sistem saraf pusat dan perifer. BDNF disintesis dari BDNF *pro isoform*, yang kemudian dibelah secara proteolitik (domain N-terminal dilepaskan) di dalam neuron atau setelah dilepaskan, menciptakan bentuk protein terakhirnya. Neurotrofin dewasa ini berikatan dengan reseptor neurotrofin protein-kinase-reseptor kinase (terkait trin) tropomiosin. BDNF sangat penting untuk proses belajar dan mengingat, karena mengatur LTD (depresi jangka panjang) dan LTP (potensiasi jangka panjang), plastisitas sinaptik, perkembangan aksonal, proliferasi punjung dendritik, dan diferensiasi neuronal. Mekanisme ini dalam sistem saraf pusat diaktifkan

melalui interaksi BDNF dengan reseptor TrkB. Pro-BDNF berikatan dengan reseptor neurotrofin p75 (p75^{NTR}) dan mengaktifkan NF-κB. ⁽²²⁾ Sebaliknya, ketika pro-BDNF berikatan dengan p75^{NTR} mengaktifkan jalur apoptosis di neuron perifer dan glia (Gambar 3). ⁽⁴³⁾ BDNF mampu memodulasi beragam proses biologis seperti penuaan melalui interaksi dengan reseptor yang berbeda. Reseptor p75 menyebabkan apoptosis yang penting dalam proses neurogenesis pada saat maturasi sistem saraf pusat. ⁽⁴³⁾

**Gambar 3. BDNF dan reseptor pro-BDNF** ⁽⁴³⁾

BDNF dan neuroplastisitas neuron

Plastisitas terus menurun selama proses penuaan. ⁽⁴⁴⁾ Selama penuaan normal, terdapat sedikit perubahan pada morfologi hipokampus ataupun kerusakan pada *Long Term Potentiation* (LTP). ^(45,46) Terdapat hubungan antara penuaan LTP dengan kemampuan kognitif. Kemampuan spasial seseorang juga dapat terganggu tanpa adanya kerusakan neuron. Perubahan ini berkorelasi dengan menurunnya BDNF dan mekanisme transduksi yang terkait. Proses BDNF

Tabel 2. BDNF dan TrkB pada tikus jantan tua (22-24 bulan) terhadap tikus muda dari beberapa strain ⁽²⁷⁾

Strain	BDNF tua vs muda	Pengukuran	TrkB.FL tua vs muda
Sprague Dawley	Tidak ada perubahan	Western	Penurunan
	Tidak ada perubahan	ELISA	n.d
	Peningkatan	ELISA	n.d
Wistar	Peningkatan	Western	Penurunan
Fisher 344	Penurunan	Imunoreaktivitas	n.d
Lou/c	Tidak ada perubahan	Western	Penurunan

ELISA, *two-site enzyme-immunoassay system*. n. d., not determined

menginduksi LTP pada Girus dentata menjadi terganggu dengan terjadinya penambahan usia, karena terkait dengan perubahan fungsi reseptor. Perubahan plastisitas dapat dikembalikan melalui induksi endogen BDNF oleh sebuah *ampakine*.⁽⁴⁷⁾ Pemberian *ampakine* akut meningkatkan reseptor AMPA di otak dan mengembalikan LTP pada dendrit basal 61, serta memperbaiki gangguan memori pada tikus. Perubahan terkait usia termasuk modifikasi neuroplastisitas hipokampus dan penurunan neurogenesis pada girus dentata dan zona sub-ventrikularis, dapat berbanding terbalik jika dipengaruhi oleh faktor lingkungan yang meningkatkan jumlah BDNF.⁽⁴⁸⁾

Pada manusia dewasa, beberapa laporan menggambarkan perubahan neuroplastisitas di sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi. Sebagai contoh, plasma BDNF menurun secara signifikan pada usia lanjut.⁽⁴⁹⁾ Studi kohort terhadap individu yang sehat dan berpenyakit menunjukkan bahwa terdapat korelasi negatif antara jumlah BDNF serum pada usia lanjut yang sehat (N70 tahun; n=259). Namun, apabila data dari usia lanjut yang sehat dan sakit (depresi dan demensia) digabungkan, perbedaannya menjadi tidak signifikan.⁽⁵⁰⁾

BDNF dan hewan uji

Penelitian yang dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa reseptor TrkB menurun secara nyata pada hipofisis selama proses penuaan. Hasil riset juga melaporkan bahwa kemungkinan peran trofik BDNF dalam hipofisis dapat dikurangi secara signifikan.⁽⁴³⁾ Penurunan reseptor TrkB selama penuaan, karena BDNF mungkin merupakan pembawa pesan interseluler untuk membantu mengatur beberapa fungsi hipofisis. Penurunan reseptor BDNF dapat menyebabkan

perubahan endokrin yang terkait dengan penuaan.⁽⁵¹⁾ Pemberian BDNF dari luar menghasilkan peningkatan lokus koeruleus multi-ambang (LC) yang ditandai, disertai dengan penurunan arus ambang. Selain itu, tidak ada perubahan morfologis pada akson noradrenergik yang diamati pada korteks yang diinfus BDNF. Infus anti-BDNF menyebabkan pengurangan dosis multi-ambang batas LC neuron, disertai dengan kenaikan ambang batas. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa BDNF dapat berkontribusi terhadap perubahan fungsional pada terminal akson pra-sinaptik neuron LC di otak pada penuaan.⁽⁵²⁾ Selanjutnya, BDNF diperlukan untuk pemeliharaan inervasi noradrenergik di otak lanjut usia. Oleh karena itu, BDNF menampilkan peran penting dalam proses penuaan.⁽⁵³⁾

Tikus pada usia pertengahan (8-10 bulan), induksi BDNF dapat mengembalikan gangguan LTP dan BDNF menormalkan kandungan beberapa peptida pada korteks dan hipokampus tikus usia lanjut. Ekspresi BDNF dan TrkB bervariasi pada tikus usia lanjut, juga dipengaruhi oleh strain tikus tersebut (Tabel 2).⁽²⁷⁾ Sprague Dawley jantan memiliki jumlah BDNF yang meningkat pada hipokampus dan menurun pada korteks serebral, hipotalamus, dan striatum pada penuaan. Pada strain yang sama, peneliti menemukan jumlah BDNF yang sedikit menurun tetapi bermakna pada hipokampus dan hipotalamus tikus usia lanjut dengan menggunakan ELISA. Akan tetapi dengan antibodi yang lain akan dihasilkan ekspresi yang berbeda pula. Dalam studi yang sama untuk menganalisis hipokampus dengan menggunakan Western Blot, tidak ditemukan perubahan BDNF yang berbeda bermakna pada proses penuaan.⁽²⁷⁾

Pada tikus Wistar jantan lanjut usia, ditemukan bahwa jumlah BDNF dan proBDNF yang tinggi di dalam hipokampus, sedangkan

reseptor katalitik TrkB.FL menurun dan TrkB.T1 meningkat.⁽²⁷⁾ Hal yang menarik adalah jumlah reseptor ini akan sama jumlahnya dengan tikus Wistar jantan muda apabila tikus Wistar usia lanjut diberi perlakuan latihan ingatan.⁽⁵⁴⁾

Analisis juga dilakukan terhadap molekul pada tikus Lou/C yang dihasilkan dari strain Wistar. Strain ini merupakan strain yang paling baik dalam mengurangi efek penuaan, yang dibuktikan dengan lamanya waktu hidup pada seluruh tikus yang diteliti di laboratorium.⁽⁵⁵⁾ Pada tikus Lou/C, jumlah BDNF tidak mengalami perubahan pada proses penuaan. Sebaliknya, tikus Lou/C usia lanjut memiliki sedikit proBDNF dan kemampuan katalisis TrkB.FL dibandingkan dengan tikus Wistar usia lanjut. Reseptor TrkB.T1 tidak mengalami perubahan pada tikus Lou/C.⁽⁵⁶⁾ Data juga menunjukkan ketika jumlah BDNF berubah atau meningkat, seperti yang terjadi pada hipokampus Sprague Dawley atau tikus Wistar, setiap reseptor katalitik menurun jumlahnya sehingga mengakibatkan BDNF menjadi lebih lemah pengaruhnya. Data juga menunjukkan bahwa aktivasi BDNF dapat mengurangi penuaan, dan pemberian dari luar berpotensi membantu regenerasi neuron pada beberapa keadaan patologik degeneratif.⁽²⁷⁾

Pemberian BDNF dari luar tubuh melindungi neuron dari kematian dengan cara mencegah β -amyloid-induced melakukan neurodegenerasi *in vitro* dan *in vivo*.⁽⁵⁷⁾ Pada otak manusia, pemberian neurotrofin memiliki banyak efek samping seperti nyeri dan kehilangan berat badan.⁽⁵⁸⁾ BDNF mampu memberikan perlindungan dari penuaan yang disebabkan oleh stres ataupun pola makan. Secara keseluruhan, tantangan untuk penelitian selanjutnya adalah mengembangkan strategi terapeutik inovatif yang bertujuan untuk meningkatkan molekul pelindung endogen, misalnya konten BDNF atau aktivitas reseptornya, yang tentunya merupakan cadangan fisiologis untuk proses penuaan secara sehat.

KESIMPULAN

BDNF mempunyai pengaruh terhadap pertumbuhan, perkembangan, dan kelangsungan hidup sel saraf. Berbagai penyakit neurodegeneratif juga dipengaruhi oleh ekspresi BDNF. Kadar BDNF di dalam tubuh mampu mencegah penuaan pada sistem saraf manusia. BDNF sebagai

target terapi yang menjanjikan pada kelainan neurodegeneratif, baik oleh karena penuaan maupun penyakit.

REFERENSI

1. Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, et al. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev.* 2008;59(1):201-20. doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.07.007.
2. Voss P, Thomas ME, Franco JMC, et al. Dynamic Brain and the Changing Rules of Neuroplasticity: implications for Learning and Recovery. *Front Psychol.* 2017;8:1657. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01657.
3. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):88-109. doi: 10.1038/sj.npp.1301574.
4. Davidson RJ, McEwen BS. Social influences on neuroplasticity: Stress and interventions to promote well-being. *Nat Neurosci.* 2012;15(5):689-95. doi: 10.1038/nn.3093.
5. Arancio O, Chao MV. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17(3):325-30. doi: 10.1016/j.conb.2007.03.013.
6. Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3650. doi: 10.3390/ijms19113650.
7. Zigova T, Pencea V, Wiegand SJ, et al. Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci.* 1998;11(4):234-45. doi: 10.1006/mcne.1998.0684.
8. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:363. doi: 10.3389/fncel.2019.00363.
9. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci.* 2015;11(6):1164-78. doi: 10.5114/aoms.2015.56342.
10. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Lett.* 2000;470(2):113-7. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01302-8.
11. Cattaneo A, Cattani N, Begni V, et al. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 2016;6(11):e958. doi: 10.1038/tp.2016.214.
12. Kowanski P, Lietzau G, Czuba E, et al. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38(3):579-593. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4.
13. Mandel AL, Ozdener H, Utermohlen V. Identification of pro- and mature brain-derived neurotrophic factor in human saliva. *Arch Oral Biol.* 2009;54(7):689-95. doi: 10.1016/j.archoralbio.2009.04.005.
14. Pansri P, Phanthong P, Suthprasertporn N, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases cell

- number of neural progenitor cells derived from human induced pluripotent stem cells. *PeerJ*. 2021;9:e11388. doi: 10.7717/peerj.11388.
15. Ernfors P, Kucera J, Lee KF, et al. Studies on the physiological role of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in knockout mice. *Int J Dev Biol*. 1995;39(5):799-807. PMID: 8645564.
 16. Bednarek E, Caroni P. β -Adducin is required for stable assembly of new synapses and improved memory upon environmental enrichment. *Neuron*. 2011;69(6):1132-46. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.034.
 17. Matsuoka Y, Li X, Bennett V. Adducin: structure, function and regulation. *Cell Mol Life Sci*. 2000;57(6):884-95. doi: 10.1007/PL00000731.
 18. Luellen BA, Bianco LE, Schneider LM, et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor is associated with a loss of serotonergic innervation in the hippocampus of aging mice. *Genes Brain Behav*. 2007;6(5):482-90. doi: 10.1111/j.1601-183X.2006.00279.x.
 19. Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glucocorticoid Stress in Neurogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2312. doi: 10.3390/ijms18112312.
 20. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(3):272-80. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00208-7.
 21. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677.
 22. Michaelsen K, Zagrebelsky M, Berndt-Huch J, et al. Neurotrophin receptors TrkB, TrkA and p75NTR cooperate in modulating both functional and structural plasticity in mature hippocampal neurons. *Eur J Neurosci*. 2010;32(11):1854-65. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07460.x.s
 23. Khalin I, Alyautdin R, Kocherga G, et al. Targeted delivery of brain-derived neurotrophic factor for the treatment of blindness and deafness. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:3245-67. doi: 10.2147/IJN.S77480.
 24. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, et al. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change-report of a National Institute of Mental Health work group. *Dev Neuropsychol*. 1986;2(4):261-76. doi: 10.1080/87565648609540348
 25. Palm WM, Saczynski JS, van der Grond J, et al. Ventricular dilation: association with gait and cognition. *Ann Neurol*. 2009;66(4):485-93. doi: 10.1002/ana.21739
 26. Mokhber N, Shariatzadeh A, Avan A, et al. Cerebral blood flow changes during aging process and in cognitive disorders: A review. *Neuroradiol J*. 2021;34(4):300-307. doi: 10.1177/19714009211002778.
 27. Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, et al. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev*. 2008;59(1):201-20. doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.07.007.
 28. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5):3295-3312. doi: 10.1007/s12035-018-1283-6.
 29. Rao AA. Views and opinion on BDNF as a target for diabetic cognitive Dysfunction. *Bioinformation*. 2013;9(11):551-4. doi: 10.6026/97320630009551.
 30. Komulainen P, Pedersen M, Hänninen T, et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem*. 2008;90(4):596-603. doi: 10.1016/j.nlm.2008.07.014.
 31. Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plast*. 2017;2017:7260130. doi: 10.1155/2017/7260130.
 32. Wang R, Li YB, Li YH, et al. Curcumin protects against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons by increasing brain-derived neurotrophic factor level and activating TrkB. *Brain Res*. 2008;1210:84-91. doi: 10.1016/j.brainres.2008.01.104.
 33. Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*. 2006;16(3):239-49. doi: 10.1002/hipo.20156.
 34. Xiong P, Zeng Y, Wu Q, et al. Combining serum protein concentrations to diagnose schizophrenia: a preliminary exploration. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(8):e794-801. doi: 10.4088/JCP.13m08772.
 35. Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1144:97-112. doi: 10.1196/annals.1418.005.
 36. Gall C, Lauterborn J, Bundman M, et al. Seizures and the regulation of neurotrophic factor and neurotrophin gene expression in brain. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;4: 225-45. PMID: 1815605.
 37. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci*. 2010;30(15):5368-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010.
 38. Radka SF, Holst PA, Fritsche M, et al. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res*. 1996;709(1):122-301. doi: 10.1016/0006-8993(95)01321-0.
 39. Geinisman Y, de Toledo-Morrell L, Morrell F. Aged rats need a preserved complement of perforated axospinous synapses per hippocampal neuron to maintain good spatial memory. *Brain Res*. 1986;398(2):266-75. doi: 10.1016/0006-8993(86)91486-1.
 40. Schaaf MJM, Workel JO, Lesscher HM, et al. Correlation between hippocampal BDNF mRNA expression and memory performance in senescent rats. *Brain Res*. 2001;915(2):227-33. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02855-4.
 41. Hof PR, Morrison JH. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends Neurosci*. 2004;27(10):607-13. doi: 10.1016/j.tins.2004.07.013.
 42. Bartkowska K, Paquin A, Gauthier AS, et al. Trk signaling regulates neural precursor cell proliferation and differentiation during cortical development. *Development*. 2007;134(24):4369-80. doi: 10.1242/dev.008227.
 43. Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis*. 2015;6(5):331-41. doi: 10.14336/AD.2015.0825.
 44. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the

- ageing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(1):30-40. doi: 10.1038/nrn1809.
45. Pang,PT, Lu B. Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing Res Rev*. 2004;3(4):407-30. doi: 10.1016/j.arr.2004.07.002.
 46. Rex CS, Kramar EA, Colgin LL, et al. Long-term potentiation is impaired in middle-aged rats: regional specificity and reversal by adenosine receptor antagonists. *JNeurosci*. 2005;25(25):5956-66. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0880-05.2005.
 47. Rex CS, Lauterborn JC, Lin CY, et al. Restoration of long-term potentiation in middle-aged hippocampus after induction of brain-derived neurotrophic factor. *J Neurophysiol*. 2006;96(2):677-85. doi: 10.1152/jn.00336.2006.
 48. Fatemi SH. Reelin glycoprotein: structure, biology and roles in health and disease. *Mol Psychiatry*. 2005;10(3):251-7. doi: 10.1038/sj.mp.4001613.
 49. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 2005;26(1):115-23. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002.
 50. Ziegenhorn AA, Schulte-Herbruggen O, Danker-Hopfe H, et al. Serum neurotrophins—A study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging*. 2007;28(9):1436-45. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.011.
 51. Rage F, Silhol M, Binamé F, et al. Effect of aging on the expression of BDNF and TrkB isoforms in rat pituitary. *Neurobiol Aging*. 2007;28(7):1088-98. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.013.
 52. Nakai S, Matsunaga W, Ishida Y, et al. Effects of BDNF infusion on the axon terminals of locus coeruleus neurons of aging rats. *Neurosci Res*. 2006;54(3):213-9. doi: 10.1016/j.neures.2005.12.001.
 53. Matsunaga W, Shirokawa T, Isobe K. BDNF is necessary for maintenance of noradrenergic innervations in the aged rat brain. *Neurobiol Aging*. 2004;25(3):341-8. doi: 10.1016/S0197-4580(03)00093-9.
 54. Silhol M, Arancibia S, Maurice T, et al. Spatial memory training modifies the expression of brain-derived neurotrophic factor tyrosine kinase receptors in young and aged rats. *Neuroscience*. 2007;146(3):962-73. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.013.
 55. Alliot J, Boghossian S, Jourdan D, et al. The LOU/c/jall rat as an animal model of healthy aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(8):B312-20. doi: 10.1093/gerona/57.8.b312..
 56. Silhol M, Arancibia S, Alliot J, et al. TrkB receptors are not impaired in the hippocampus and hypothalamus of aged Lou/C rats. Abstracts, 8th Meeting of the French Neuroscience Society. 2007;A52: 69.
 57. Arancibia S, Silhol M, Moulière F, et al. Protective effect of BDNF against beta-amyloid induced neurotoxicity in vitro and in vivo in rats. *Neurobiol Dis*. 2008;31(3):316-26. doi: 10.1016/j.nbd.2008.05.012.
 58. Tong L, Balazs R, Thornton PL, et al. Beta-amyloid peptide at sublethal concentrations downregulates brain-derived neurotrophic factor functions in cultured cortical neurons. *J Neurosci*. 2004;24(30):6799-809. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5463-03.2004.