

Asociación entre el polimorfismo Val66Met del gen BDNF y el desarrollo de disfunción ejecutiva en pacientes con cáncer de mama

Association between the BDNF Val66Met polymorphism and the development of executive dysfunction in breast cancer patients

Renzo Cortez-Pacheco^{1,a}, Oscar Acosta^{2,b}, Sandro Casavilca-Zambrano^{3,4,c}

¹ Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú

³ Banco de Tejidos Tumorales, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú

⁴ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Huánuco. Huánuco, Perú

^a Biólogo genetista biotecnólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7377-6297>

^b Magister en bioquímica. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-0251>

^c Doctor en neurociencias ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8406-739X>

An Fac med. 2023;84(2):162-167./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i2.23443>.

Correspondencia:

Oscar Acosta Conchucos
oacostac@unmsm.edu.pe

Recibido: 31 de enero 2023

Aprobado: 14 de abril 2023

Publicación en línea: 5 de mayo 2023

Conflicto de interés: Ninguno.

Fuente de financiamiento: Financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica como parte del Proyecto de Investigación Básica 102-2018 FONDECYT.

Contribuciones de los autores: Todos los autores han participado en el diseño del artículo, análisis de datos, redacción del artículo, revisión y aprobación de la versión final. Los autores asumen responsabilidad por lo publicado.

Citar como: Cortez-Pacheco R, Acosta O, Casavilca-Zambrano S. Asociación entre el polimorfismo Val66Met del gen BDNF y el desarrollo de disfunción ejecutiva en pacientes con cáncer de mama. *An Fac med.* 2023; 84(2):162-167. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i2.23443>.

Resumen

Introducción. La disfunción ejecutiva asociada a quimioterapia es un efecto adverso del tratamiento antineoplásico convencional y afecta a un porcentaje considerable de personas. Se ha reportado que la presencia de ciertos polimorfismos en genes relevantes puede causar mayor susceptibilidad a padecerlo. **Objetivo.** Determinar la relación entre el polimorfismo Val66Met (196 G>A) del gen *BDNF* y el desarrollo de disfunción ejecutiva en mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia. **Métodos.** Se evaluaron a 73 pacientes mujeres con cáncer de mama para determinar disfunción ejecutiva antes y después de la quimioterapia. La evaluación fue realizada con la prueba INECO Frontal Screening (IFS). Se determinó el genotipo (GG=Val/Val, GA=Val/Met y AA=Met/Met) por PCR y secuenciamiento del gen *BDNF*. El análisis de asociación se realizó mediante el cálculo del odds ratio (OR). **Resultados.** El 13,7% (n = 10) de pacientes presentó el alelo A (GA y AA), además obtuvieron puntajes significativamente menores de la prueba IFS comparado con las homocigotas GG (p < 0,05). Las pacientes agrupadas según la presencia del alelo A (GA/AA vs GG) y comparadas según presencia o ausencia de la disfunción ejecutiva, no mostraron diferencias significativas (OR = 1,86; IC 95%: 0,49 a 7,14; p = 0,483). **Conclusiones.** No se encontró asociación significativa entre el polimorfismo Val66Met (196G>A) del gen *BDNF* y el desarrollo de disfunción ejecutiva en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia; sin embargo, las portadoras del alelo A (Met) presentaron puntajes menores en la evaluación cognitiva.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Factor Neurotrófico Derivado del Encéfalo; Disfunción Cognitiva; Mutación (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Chemotherapy-associated executive dysfunction is an adverse effect of conventional antineoplastic treatment that affects many patients. It has been reported that the presence of specific polymorphisms in key genes can cause a greater susceptibility to develop this condition. **Objective.** To determine the relationship between the Val66Met polymorphism (196 G>A) of the *BDNF* gene and the development of executive dysfunction in female patients with breast cancer treated with chemotherapy. **Methods.** 73 female breast cancer patients were evaluated for executive dysfunction before and after chemotherapy. The evaluation was carried out with the INECO Frontal Screening test (IFS). The genotype (GG=Val/Val, GA=Val/Met and AA=Met/Met) was determined by PCR and sequencing of *BDNF* gene. Association analysis was performed by calculating the Odds Ratio (OR) and by quantitative comparison. **Results.** 13.7% (n = 10) of the sample presented the allele A (GA and AA), which obtained significantly lower scores in the IFS test compared to the homozygous GG (p < 0.05). Patients grouped according to the presence of the A allele (GA/AA vs GG) and compared with the presence or absence of executive dysfunction, did not show significant differences (OR = 1.86; IC 95%: 0.49 to 7.14; p = 0.483). **Conclusions.** No significant association was found between the Val66Met (196G>A) polymorphism of the *BDNF* gene and the development of executive dysfunction in patients with breast cancer treated with chemotherapy. However, patients with the allele A (Met) presented significant lower scores in the cognitive assessment.

Keywords: Breast Neoplasms; Brain-Derived Neurotrophic Factor; Cognitive Dysfunction, Mutation (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo asociado a quimioterapia se define como una alteración en la función cognitiva del individuo y constituye un efecto adverso del tratamiento anti-neoplásico que, según reportes, se manifiesta por medio de cambios cognitivos agudos que no llegan a constituir algún grado de demencia para el paciente ⁽¹⁾. El deterioro cognitivo asociado a quimioterapia presenta una incidencia variable entre poblaciones, con una frecuencia entre el 16% al 75% ⁽²⁾. La sintomatología se manifiesta principalmente a través de cambios en las funciones ejecutivas (disfunción ejecutiva) como problemas de atención, concentración, función motora, entre otros ^(3,4). Esta condición se desarrolla durante el tratamiento de quimioterapia y persiste desde algunos meses hasta 3 años después de finalizarla ^(5,6), lo cual genera un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes tratados y los que ya se consideran curados.

El proceso biológico que subyace a esta condición aún no está dilucidado, sin embargo, se ha descrito la presencia de alteraciones en la barrera hematoencefálica en aquellos pacientes que reciben quimioterapia, la cual permitiría el ingreso de agentes citotóxicos, que generan daño neuronal y cambios en la corteza frontal, y que afectan principalmente las funciones ejecutivas como la toma de decisiones, iniciativa, planificación, previsión y reflexión ⁽⁷⁻¹⁰⁾. Además de esto, el componente genético puede predisponer a las pacientes a desarrollar deterioro cognitivo, ya que se han reportado variaciones puntuales en la secuencia codificante o promotora de ciertos genes que podrían estar asociados a la predisposición para el desarrollo del deterioro cognitivo, como el gen "Brain derived neurotrophic factor" (BDNF).

El gen BDNF codifica una proteína neurotrófica, la cual es fundamental en la reparación y supervivencia neuronal ^(11,12), lo señalado podría ser potencialmente usado como base para una terapia para la enfermedad de Alzheimer ⁽¹³⁻¹⁴⁾ y daño cerebral traumático ⁽¹⁵⁾. Uno de los po-

limorfismos más estudiados, Val66Met (196G>A), rs6265, provoca una alteración en la proteína expresada causando una translocación subcelular deficiente, por lo que se le ha asociado a la alteración en la función neurocognitiva en adultos sanos, y a problemas neurodegenerativos como enfermedad de Alzheimer y Parkinson ⁽¹⁶⁾. También se ha propuesto que pudiera tener un rol en la predisposición de pacientes con cáncer para desarrollar deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia ⁽¹⁷⁾.

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la asociación entre el polimorfismo Val66Met en el gen BDNF y el desarrollo de disfunción ejecutiva en pacientes mujeres diagnosticadas con cáncer de mama bajo tratamiento con quimioterapia adyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

El diseño del estudio fue prospectivo analítico, longitudinal. La cohorte de pacientes reclutadas perteneció a la población de mujeres con cáncer de mamas diagnosticadas y tratadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima, Perú. Todas las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama confirmado por la institución fueron contactadas para solicitar su participación entre enero a diciembre de 2019.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron: mujeres mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de cáncer de mama por anatomía patológica; tener valores normales de hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina (T4), triyodotironina (T3) y vitamina B12; y tener adecuada función hepática, renal y cardíaca.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de metástasis; la presencia de algún desorden neurológico o de alguna enfermedad autoinmune; y estar gestando.

Variables

Evaluación de la disfunción ejecutiva

La prueba cognitiva breve INECO *Frontal Screening* (IFS) evalúa funciones ejecutivas e incluye 8 subpruebas: programación motora (3 puntos), control motor inhibitorio (3 puntos), instrucciones conflictivas (3 puntos), recuento de dígitos en orden inverso (6 puntos), memoria de trabajo espacial (4 puntos), memoria de trabajo verbal (2 puntos), capacidad de abstracción (3 puntos) y control inhibitorio verbal (6 puntos). La IFS tiene un puntaje total de 30 puntos y puede tomar 10 minutos para ser administrado y puntuado.

Se considera alteraciones ejecutivas y de cognición social a un puntaje de 23 o menor. La versión peruana de la IFS tuvo una sensibilidad de 94,1 % y especificidad de 94,2 %, demostrando una capacidad discriminativa significativamente superior al *Frontal Assessment Battery* (FAB) ⁽¹⁸⁾. La prueba IFS fue aplicada por una psicóloga capacitada en el Instituto Peruano de Neurociencias (IPN), antes y al finalizar la quimioterapia. La disfunción ejecutiva se definió como la disminución del puntaje IFS en la evaluación tomada al finalizar el tratamiento quimioterapéutico comparado con la evaluación previa.

Genotipificación del polimorfismo Val66Met

La extracción de ADN se realizó a partir de 200 µL de sangre total de cada paciente haciendo uso del kit comercial High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Molecular Systems) siguiendo las indicaciones del proveedor.

Para las reacciones de PCR se utilizó el *primer forward*: 5'-ACTCTGGAGAGCGT-GAATGG-3' y el *primer reverse*: 5'-ACTACT-GAGCATCACCTGGA-3'. El mix de reacción de PCR se preparó usando 12,5 µL de Q5® High-Fidelity 2X Master Mix (New England Biolabs), 1,25 µL de *Primer Forward*, 1,25 µL de *Primer Reverse*, 8 µL de agua libre de nucleasas y 2 µL de ADN genómico (50 ng/µL) para un volumen total de 25 µL. La amplificación se realizó en un termociclador automatizado Mastercycler

Nexus Gradient, Eppendorf™ bajo las siguientes condiciones: denaturación inicial a 98°C por 30 segundos, 30 ciclos a 98 °C (10 segundos), 62 °C (10 segundos), 72 °C (10 segundos), seguido de una extensión final de 2 minutos a 72 °C. Los productos de PCR fueron visualizados mediante electroforesis en geles de agarosa al 2%, con un voltaje de 90 V por 40 minutos en buffer TAE 1X. Se cargó 8 µL de cada muestra combinada con 1 µL de buffer de carga (BlueJuice Gel Loading Buffer 10X, Invitrogen™) y 1 µL de SafeGreen (Abm). Los productos fueron visualizados en un transluminador de luz azul.

Los productos de PCR obtenidos fueron procesados mediante secuenciación automática tipo Sanger en ambos sentidos. Las secuencias resultantes fueron editadas haciendo uso del programa BioEdit v.7.1 y alineadas con la secuencia de referencia del gen *BDNF* (número de accesión NG_011794.1) de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI).

Análisis estadístico

Se realizó el análisis descriptivo de la muestra y la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) haciendo uso del programa R v.4.0.2. Se agrupó a las pacientes según: a) disminución del puntaje de la prueba IFS comparado con la primera evaluación (disfunción ejecutiva) y b) puntaje de la prueba IFS sin variación. Se realizó un análisis de regresión logística binaria para controlar variables asociadas al rendimiento cognitivo. Las variables de ajuste fueron la edad de las pacientes (categoría de referencia: menos de 60 años) y el nivel de instrucción (categoría de referencia: menos de 11 años).

La intención de este estudio no fue evaluar el rendimiento cognitivo asociado a tratamiento, por lo que se decidió no incluir los esquemas de quimioterapia en el modelo. Sin embargo, debido a que se asume que todas las pacientes recibieron diferentes ciclos de quimioterapia durante el estudio, determinamos el fenotipo con el método de «Diferencia Mí-

nima Clínicamente Importante» (MCID), el cual es usado para determinar cambios en el rendimiento cognitivo en pacientes que reciben terapia contra el cáncer⁽¹⁹⁾.

Se categorizó como disfunción ejecutiva si la paciente presentaba una reducción de 2 puntos o más con respecto al puntaje obtenido antes de la quimioterapia y utilizando como referencia el score igual a 23, el cual es el punto sugerido de corte para la prueba IFS.

Se calculó el odds ratio (OR) para determinar la asociación entre el genotipo silvestre (GG) y genotipos con al menos un alelo A (GA, AA) del polimorfismo Val66Met, y la presencia de disfunción ejecutiva de las pacientes. El nivel de significancia fue establecido en 0,05.

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Consejo Científico del INEN (número de protocolo: INEN 17-79), dentro del proyecto FONDECYT 102-2018. El proyecto siguió los principios de confidencialidad y anonimato, según la Declaración de Helsinki y sus posteriores revisiones. Todas las participantes firmaron el consentimiento informado.

RESULTADOS

De las pacientes reclutadas, 73 completaron ambas evaluaciones e ingresaron al estudio, las características clínicas se muestran a la tabla 1. El rango de edad de las pacientes fue entre 26 a 65 años, con un promedio de 48,03 y desviación estándar (DE) de 9,29 años. El tamaño promedio del tumor fue 41,7 (DE = 28,89) milímetros. La edad promedio de

la menarquia, primer parto y menopausia fue 12,94 (DE = 1,8), 23,28 (DE = 5,97) y 46,65 (DE = 4,65) años, respectivamente.

La figura 1 muestra amplificadas por PCR en gel de agarosa al 2% teñido con colorante para ácidos nucleicos Nancy-520. El tamaño del amplificado es de 159 pb. La figura 2 muestra secuencias con genotipo heterocigoto GA (A) y homocigoto normal GG (B).

Se calcularon las frecuencias genotípicas del polimorfismo Val66Met, se encontró que la frecuencia de homocigotos normales GG (Val/Val) fue del 86,3%, la de heterocigotos GA (Val/Met) de 12,3% y la de homocigotos AA (Met/Met) de 1,4%. Asimismo, se reporta que la frecuencia de los alelos G (Val) y A (Met) fueron 92,5% y 7,5%, respectivamente. Se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg a partir de las frecuencias genotípicas obtenidas para la población estudiada y se obtuvo como resultado que la distribución de genotipos del polimorfismo es consistente con la hipótesis de equilibrio ($p = 0,334$).

Se realizó una gráfica de distribución de puntajes para observar si existe diferencia entre los puntajes obtenidos por las pacientes con genotipo normal GG y con al menos un alelo A (GA/AA). Las pacientes portadoras del alelo A obtuvieron un puntaje significativamente menor al grupo homocigoto normal ($p < 0,05$) (Figura 3).

Se estimó el OR para determinar si la presencia del alelo A (Met) en el gen *BDNF* se relaciona con la probabilidad de que una paciente con cáncer

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes mujeres con cáncer de mama.

Características clínicas	Mediana	Media (DE)	Rango
Tamaño del tumor (mm)	33,5	41,7 (28,89)	2- 160
Edad (años)	48	48,03 (9,29)	26- 65
Edad a la que ocurrió la menarquia (años)	13	12,94 (1,8)	9- 18
Edad de primer parto (años)	22	23,28 (5,97)	14- 40
Edad a la que ocurrió la menopausia (años)	48	46,65 (4,65)	35- 56

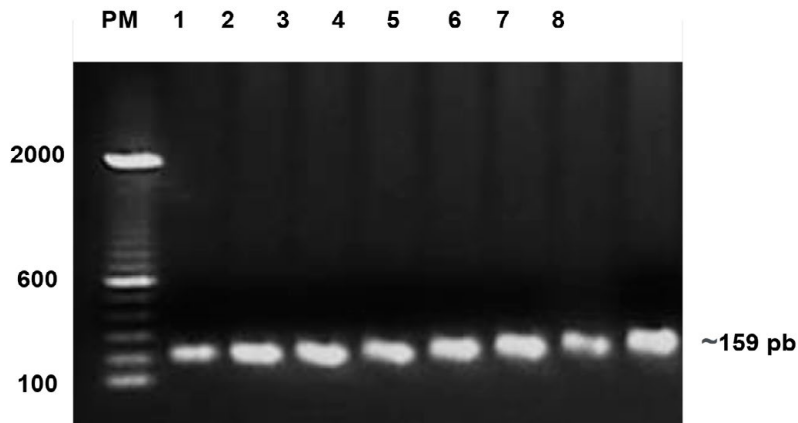


Figura 1. Amplificados para el polimorfismo Val66Met en el gen *BDNF* de las pacientes mujeres con cáncer de mama. Marcador PM 100 pb.

de mama presente disfunción ejecutiva posquimioterapia (Tabla 2). No encontramos asociación significativa, el OR fue de 1,86 (IC95%: 0,49 a 7,14, $p = 0,483$). El modelo de regresión logística no mostró asociación, sin embargo, se encontró que el nivel de educación si estuvo asociada a rendimiento cognitivo ($p = 0,012$), las pacientes con mayor nivel respondieron mejor a las evaluaciones (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Se encontró el alelo A (Met) del polimorfismo rs6265 (Val66Met) del gen *BDNF* en el 13,7% de las pacientes, asimismo se encontró la presencia de disfunción ejecutiva

en 28 de las 73 pacientes (38,4%). Este gen codifica un factor regulatorio importante para la supervivencia, migración neuronal, e inducción del crecimiento axonal y dendrítico. Además, ejerce un efecto neuro-protector^(20,21), expresándose principalmente en la región de la corteza prefrontal y el hipocampo⁽²²⁾. El polimorfismo Val66Met conlleva a una sustitución aminoacídica en el codón 66 (Val66Met) del gen *BDNF*, alterando la pro región de la proteína que regula su interacción con moléculas de control de tráfico intracelular, lo que reduce su secreción en alrededor de 18 y 29% en portadores de uno o dos alelos A (Met), respectivamente^(23,24).

El análisis comparativo de puntajes en la prueba IFS entre ambos grupos genotí-

picos mostró que las pacientes con algún alelo A (Met) obtuvieron puntajes significativamente menores comparados con el grupo homocigoto normal GG (Val/Val). Para el análisis de la función cognitiva no se consideraron puntos de corte. También se debe considerar que la prueba cognitiva fue validada en el Perú en pacientes con escolaridad mínima de secundaria completa⁽²⁵⁾, mientras que este estudio la escolaridad fue heterogénea.

Se ha reportado que los individuos portadores del alelo A (Met) poseen diferencias en la morfología cortical e hipocampal, y muestran una disminución en el volumen hipocampal comparado con los controles homocigotos Val/Val^(26,27). Además, estos portadores presentan un menor desempeño en tareas que involucran la memoria, ya que esta depende del hipocampo⁽²⁸⁾. Con la aplicación de baterías neuropsicológicas, los individuos portadores del alelo A (Met) tienen un rendimiento significativamente menor en la realización de tareas que involucran recuerdos de lugares y eventos comparado con los controles, a diferencia de tareas que involucran menos la actividad hipocampal como aprendizaje de palabras o planeación⁽²⁹⁾. Estos resultados estarían en concordancia a lo encontrado en el presente estudio, ya que individuos portadores del alelo polimórfico tiene un menor desempeño en la prueba IFS, la cual evalúa memoria de trabajo verbal y espacial, áreas que dependen del hipocampo para su ejecución.

El análisis de asociación mostró que el polimorfismo no se encontró significativamente asociado al desarrollo de disfunción ejecutiva. Estudios previos reportan que la presencia de este polimorfismo se asocia con el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson⁽³⁰⁾, con incremento de su severidad cuando están presentes ambos alelos A⁽³¹⁾. Estos hallazgos sugieren que una alta expresión de este gen actúa como factor protector de la disminución del rendimiento cog-

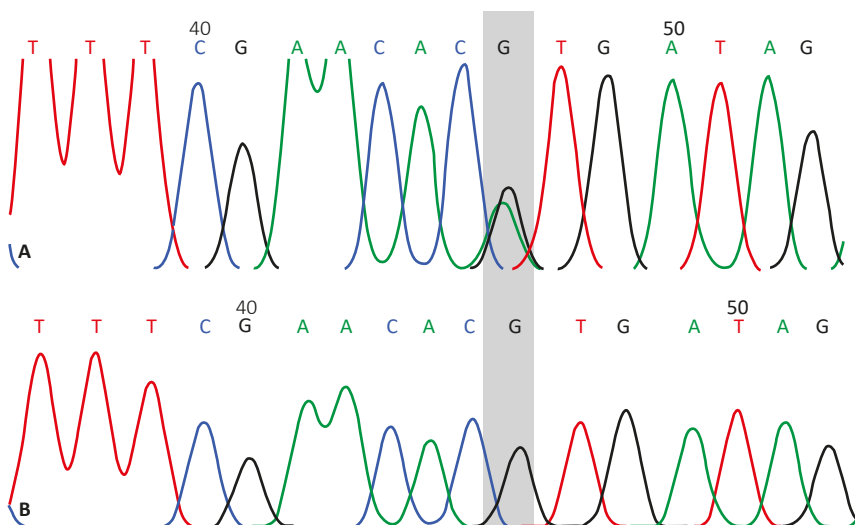
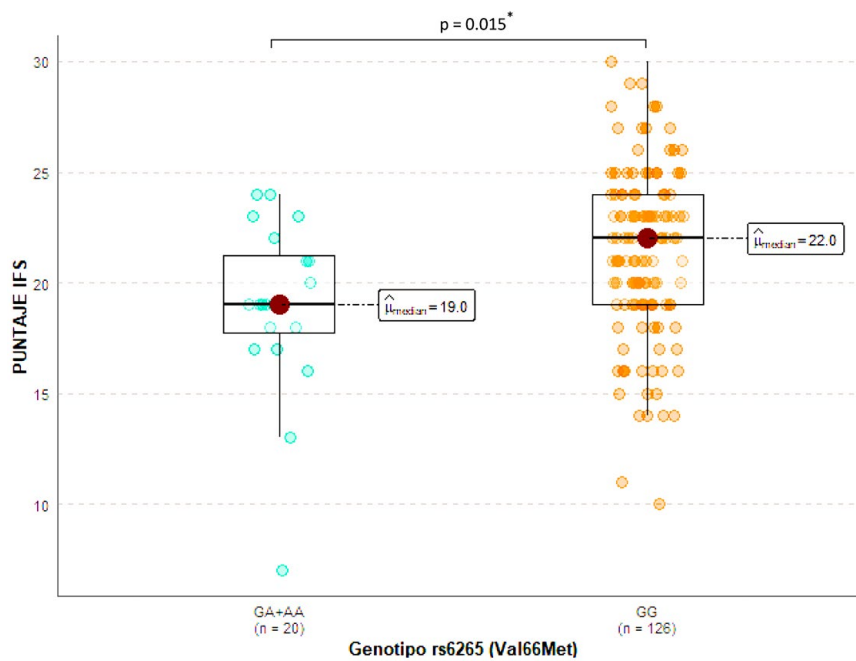


Figura 2. Electroferograma de dos secuencias del polimorfismo Val66Met en el gen *BDNF*. A. Genotipo heterocigoto (A/G). B. Genotipo homocigoto normal (G/G).

Distribución de puntajes según genotipo



*Prueba estadística Mann-Whitney. p<0,05

Figura 3. Distribución de puntajes obtenidos por las pacientes para la prueba INECO Frontal Screening según genotipo

nitivo en adultos mayores (32). Además, y que la presencia del polimorfismo en se reporta que esta asociación puede ser influenciada por el origen étnico (33), combinación con otros dentro del mismo gen, presentaría un efecto aditivo para

Tabla 2. Relación entre el genotipo del gen BDNF y la disminución de puntaje cognitivo.

Genotipo	Disfunción ejecutiva		Valor de p*	OR (IC al 95%)
	Sí	No		
GA/AA	5	5	0,483	1,86 (0,49- 7,14)
GG	22	41		
Total	27	46		

Tabla 3. Análisis de regresión logística para analizar los factores asociados a la disfunción cognitiva en pacientes con cáncer de mama en quimioterapia

Predictores	Coef	IC 95%		OR	IC 95%		Valor de p
		LI	LS		LI	LS	
GA/AA	0,7	-0,719	2,135	2,03	0,49	8,46	0,331
Edad (ref: ≥ 60 años)							
< 60 años	-0,18	-1,779	1,415	0,83	0,17	4,12	0,822
Educación (ref: completa)							
Incompleta	1,37	0,304	2,429	3,92	1,36	11,35	0,012

Prueba chi-cuadrado (χ^2) p = 0,059; R² = 0,08. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; OR: Odds Ratio, Ref: referencia, LI: límite inferior, LS: límite superior. Diagnóstico de colinealidad en base al factor de inflación de varianza: BDNF (VIF = 1,01), edad (VIF = 1,02), educación (VIF = 1,00).

el desarrollo de disfunción cognitiva en pacientes con epilepsia (34). El gen TNFA también tendrían un efecto similar, ya que el polimorfismo rs1799964, en combinación con rs6265 del gen BDNF aumentan el riesgo de disfunción cognitiva y esquizofrenia (35), por lo que evaluar la presencia de otros polimorfismos sería relevante.

Entre las limitaciones se encuentra la complejidad para determinar el déficit de rendimiento cognitivo en pacientes que reciben quimioterapia, múltiples factores pueden influenciar esta situación como la edad, los polimorfismos genéticos y los componentes psicosociales, lo cual se trató de minimizar al usar la metodología MCID. Además, la aplicación de pruebas adicionales para evaluar otras áreas funcionales sería de utilidad para obtener un panorama más amplio del estado cognitivo de las pacientes. Finalmente, sería relevante realizar un seguimiento a las pacientes para determinar si meses después de terminada la quimioterapia la disfunción ejecutiva se mantiene como los señalado por algunos autores.

En conclusión, en el presente estudio no se encontró asociación entre el polimorfismo Val66Met (196G>A) en el gen BDNF y la ocurrencia de disfunción ejecutiva en pacientes con cáncer de mama con quimioterapia adyuvante, sin embargo, las portadoras de al menos un alelo A (Met) presentaron puntajes menores en la evaluación cognitiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Floyd R, Dyer A, Kennelly S. Non-pharmacological interventions for cognitive impairment in women with breast cancer post-chemotherapy: A systematic review. *J Geriatr Oncol.* 2021;12(2):173-181. DOI: 10.1016/j.jgo.2020.05.012.
- Casavilca-Zambrano S, Custodio N, Cancino-Maldonado K, Liendo-Picoaga R, Vidaurre-Rojas T. Deterioro cognitivo por quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Una problemática por definir en el Perú. *Rev Neuropsiquiatr.* 2017;80(4):239. DOI: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rmp.v80i4.3237>.
- Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2011;19(10):1647-56. DOI: 10.1007/s00520-010-0997-4.
- Whittaker A, George R, O'Malley L. Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1). DOI: 10.1038/s41598-022-05682-1.
- Fontes F, Pereira S, Castro-Lopes J, Lunet N. A prospective study on the neurological complications of breast cancer and its treatment: Updated analysis three years after cancer diagnosis. *Breast.* 2016; 29:31-38. DOI: 10.1016/j.breast.2016.06.013.
- Ren X, Boriero D, Chaiswing L, Bondada S, St. Clair DK, Butterfield DA. Plausible biochemical mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment ("chemobrain"), a condition that significantly impairs the quality of life of many cancer survivors. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2019;1865(6):1088-97. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.02.007.
- Shi DD, Huang YH, Lai CSW, Dong CM, Ho LC, Wu EX, et al. Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment Is Associated with Cytokine Dysregulation and Disruptions in Neuroplasticity. *Mol Neurobiol.* 2019;56(3):2234-43. DOI: 10.1007/s12035-018-1224-4.
- Mounier N, Abdel-Maged A, Wahdan S, Gad A, Azab S. Chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI): An overview of etiology and pathogenesis. *Life Sci.* 2020; 258:118071. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118071.
- Cheung YT, Ng T, Shwe M, K. Ho H, Foo KM, Cham MT, et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: A multi-centered, prospective, cohort study. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1446-51. DOI: 10.1093/annonc/mdv206.
- Ren X, St. Clair D, Butterfield D. Dysregulation of cytokine mediated chemotherapy induced cognitive impairment. *Pharmacol Res.* 2017;117:267-273. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.01.001.
- Popova N, Naumenko V. Neuronal and behavioral plasticity: the role of serotonin and BDNF systems tandem. *Expert Opin Ther Targets.* 2019;23(3):227-239. DOI: <https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1572747>.
- 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.
- Notaras M, Hill R, Van Den Buuse M. The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: Progress and controversy. *Mol Psychiatry.* 2015;20(8):916-30. DOI: 10.1038/mp.2015.27.
- Wu CC, Lien CC, Hou WH, Chiang PM, Tsai KJ. Gain of BDNF Function in Engrafted Neural Stem Cells Promotes the Therapeutic Potential for Alzheimer's Disease. *Sci Rep.* 2016;6(May):1-16. DOI: 10.1038/srep27358.
- Wurzelmann M, Romeika J, Sun D. Therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and a small molecular mimics of BDNF for traumatic brain injury. *Neural Regen Res.* 2017;12(1):7-12. DOI: 10.4103/1673-5374.198964.
- Cagni F, Campêlo C, Coimbra D, Barbosa M, Júnior L, Neto A et al. Association of BDNF Val66Met Polymorphism with Parkinson's Disease and Depression and Anxiety Symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2017;29(2):142-147. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.16040062.
- Zimmer P, Mierau A, Bloch W, Strüder H, Hülsdünker T, Schenk A et al. Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. *Leuk Lymphoma.* 2014;56(2):347-352. DOI: 10.3109/10428194.2014.915546.
- Custodio N, Herrera-Pérez E, Lira D, Roca M, Manes F, Báez S, & Torralva, T. (2016). Evaluation of the INECO frontal screening and the Frontal Assessment Battery in Peruvian patients with alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *E Neurological Sci.* 5, 25-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2016.11.001>.
- Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1925-1940. DOI:10.1093/annonc/mdz410
- Kimura A, Namekata K, Guo X, Harada C, Harada T. Neuroprotection, Growth Factors and BDNF-TrkB Signalling in Retinal Degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(9):1584. DOI: 10.3390/ijms17091584.
- Poo M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(1):24-32. DOI: 10.1038/35049004.
- Pang P, Teng H, Zaitsev E, Woo N, Sakata K, Zhen S et al. Cleavage of proBDNF by tPA/Plasmin Is Essential for Long-Term Hippocampal Plasticity. *Science.* 2004;306(5695):487-491. DOI: 10.1126/science.1100135.
- Chen Z, Jing D, Bath K, Ieraci A, Khan T, Siao C et al. Genetic Variant BDNF (Val66Met) Polymorphism Alters Anxiety-Related Behavior. *Science.* 2006;314(5796):140-143. DOI: 10.1126/science.1129663.
- Chen Z. Sortilin Controls Intracellular Sorting of Brain-Derived Neurotrophic Factor to the Regulated Secretory Pathway. *J Neurosci.* 2005;25(26):6156-6166. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1017-05.2005.
- Custodio N, Herrera-Pérez E, Lira D, Montesinos R, Alva-Díaz C, Cortijo P, et al. Utilidad de la Batería ejecutiva y cognición social de ineco en la evaluación de funciones ejecutivas de una serie de pacientes peruanos con demencia frontotemporal, Variante conductual. *Rev Neuropsiquiatr.* 2015;78(4):211. DOI: 10.20453/rmp.v78i4.2650.
- Pezawas L. The Brain-Derived Neurotrophic Factor val66met Polymorphism and Variation in Human Cortical Morphology. *J Neurosci.* 2004;24(45):10099-10102. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004.
- Szeszko P, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry.* 2005;10(7):631-636. DOI: 10.1038/sj.mp.4001656.
- Egan M, Kojima M, Callicott J, Goldberg T, Kolachana B, Bertolino A et al. The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell.* 2003;112(2):257-269. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7.
- Hariri A, Goldberg T, Mattay V, Kolachana B, Callicott J, Egan M et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci.* 2003;23(17):6690-6694. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-17-06690.2003.
- Wang Q, Liu J, Guo Y, Dong G, Zou W, Chen Z. Association between BDNF G196A (Val66Met) polymorphism and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(8). DOI: 10.1590/1414-431X20198443.
- Guerini F, Beghi E, Riboldazzi G, Zangaglia R, Planezzola C, Bono G et al. BDNF Val66Met polymorphism is associated with cognitive impairment in Italian patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2009;16(11):1240-1245. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02706.x.
- Buchman A, Yu L, Boyle P, Schneider J, De Jager P, Bennett D. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults. *Neurology.* 2016;86(8):735-741. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002387.
- Ng T, Teo S, Yeo H, Shwe M, Gan Y, Cheung Y et al. Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in patients with early-stage breast cancer. *Neuro Oncol.* 2015;18(2):244-251. DOI: 10.1093/neuonc/nov162.
- Warburton A, Miyajima F, Shazadi K, Crossley J, Johnson M, Marson A et al. NRSF and BDNF polymorphisms as biomarkers of cognitive dysfunction in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 54:117-127. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.11.013.
- Zhang Y, Fang X, Fan W, Tang W, Cai J, Song L et al. Interaction between BDNF and TNF- α genes in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2018; 89:1-6. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.12.024