






Influência da liberação de irisina induzida pelo exercício físico no tratamento do Alzheimer: uma revisão de literatura



Letícia Araújo Rios^a, José Garcia de Brito-Neto^b , Henrique Stelzer Nogueira^{cd} , Roberto Moriggi Junior^{efg} , Henrique Miguel^{ch} , Leonardo Emmanuel de Medeiros Lima^c , Priscila Afonso de Faria Pascuineli^a

^aFaculdade do Clube Náutico Mogiano, Mogi das Cruzes, SP, Brasil.

^bLiga Acadêmica Multidisciplinar de Oncologia da FACENE (LAMOF), Faculdade Nova Esperança (FACENE/RN), Mossoró, RN, Brasil.

^cCentro Universitário de Jaguariúna (EAD UNIFAJ – UNIEDUK), Jaguariúna, SP, Brasil.

^dLaboratório de Biociências da Motricidade Humana, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (LABIMH–UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^eFaculdade de Educação Física da UNICAMP (FEF-UNICAMP), Campinas, SP, Brasil.

^fFaculdade de Santa Bárbara d'Oeste da UNIESP (FSB-UNIESP), Santa Bárbara d'Oeste, SP, Brasil.

^gFaculdade Max Planck da UNIEDUK, Indaiatuba, SP, Brasil.

^hCentro Universitário de Espírito Santo do Pinhal (UNIPINHAL), Espírito Santo do Pinhal, SP, Brasil.

RESUMO A doença de Alzheimer (DA) causa atrofia cerebral progressiva e perda de memória, levando a demência, incapacidade e morte. A irisina faz parte do grupo de miocinas, que são substâncias secretadas pelo músculo em consequência da contração. O objetivo deste trabalho foi investigar quais são os efeitos da irisina para retardar a progressão da doença de Alzheimer. Esta pesquisa tratou-se de um estudo qualitativo exploratório, de caráter bibliográfico e de levantamento teórico com base em artigos científicos dos últimos 10 anos sobre as implicações da irisina no tratamento da doença de Alzheimer. Os artigos encontrados mostraram que há interação entre a irisina com a proteína produtora da substância tóxica que caracteriza a doença de Alzheimer. Foi mostrado que os cérebros com DA têm uma quantidade menor de irisina e que esta substância apresenta um potencial protetivo aos neurônios evitando que a proteína amiloide-beta se ligue a eles, prevenindo a perda neuronal. A irisina também foi relacionada com um importante indicador de saúde cerebral, o BDNF, mostrando que a quantidade de ambos é diretamente proporcional. Além disso, pesquisas realizadas com idosos mostraram que os resultados dos testes cognitivos foram melhores com aqueles que apresentaram um nível maior de irisina no líquido cefalorraquidiano. Concluiu-se que a FNDC5/Irisina tem um grande potencial para o tratamento de pessoas com a doença de Alzheimer, que o exercício físico é algo que pode ajudar no tratamento da doença, porém há a necessidade de mais estudos que investiguem diretamente os efeitos da irisina no tratamento da DA.

PALAVRAS-CHAVE doença de Alzheimer, exercício físico, proteína irisina, proteína FNDC5

Aceito 24 de janeiro de 2021 *Publicado online* 05 de março de 2021

Cite este artigo:

Rios et al. (2021) Influência da liberação de irisina induzida pelo exercício físico no tratamento do Alzheimer: uma revisão de literatura. *Multidisciplinary Reviews* 4: e2021006. DOI: 10.29327/multi.2021006.

Influence of irisin release induced by physical exercise on Alzheimer treatment: a review

ABSTRACT Alzheimer's disease (AD) causes progressive cerebral atrophy and memory loss, leading to dementia, disability, and death. Irisin is part of myocins, which are substances secreted by the muscle due to contraction. This work aimed to investigate the effects of irisin on slowing the progression of Alzheimer's disease. This research was a qualitative exploratory study of bibliographic character and theoretical survey based on scientific articles from the last ten years on the implications of irisin in the treatment of Alzheimer's disease. The papers found an interaction between irisin and the protein that produces the toxic substance that characterizes Alzheimer's disease. It has been shown that

brains with AD have a lower amount of irisin. This substance has a protective potential for neurons by preventing the amyloid-beta protein from binding to them, preventing neuronal loss. The irisin has also been linked to an essential indicator of brain health, BDNF, showing that both are directly proportional. Besides, research with the elderly showed that the results of cognitive tests were better with those who had a higher level of irisin in the cerebrospinal fluid. It was concluded that FNDC5/Irisin has excellent potential for treating people with Alzheimer's disease, that physical exercise can help in the treatment of the disease. However, there is a need for more studies that directly investigate the effects of irisin in the treatment of AD.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, exercise, irisin protein, FNDC5 protein

Introdução

O organismo é formado por diversos sistemas que apresentam funções específicas, dentre estes sistemas, temos o sistema nervoso que controla todos os outros sistemas e, consequentemente, o organismo. O sistema nervoso é dividido em duas partes: Sistema nervoso central (SNC) e Sistema nervoso periférico (SNP). O SNC é composto por encéfalo e medula, localizados e protegidos pelo crânio e pela coluna vertebral, respectivamente, já o SNP é formado por nervos e células nervosas, que estão localizados em todas as partes do corpo. O encéfalo é como uma central de controle que recebe informações e envia estímulos para todo o corpo através da medula e do SNP (Bear et al 2001).

A comunicação do sistema nervoso ocorre por meio de células denominadas neurônios, que são compostos por uma parte central chamada soma, onde estão abrigados o núcleo e as organelas, de dendritos, que são responsáveis por receber informações de outros neurônios, e de um axônio que é o meio pelo qual as informações são transmitidas (Lent 2010).

Os neurônios são estruturas fundamentais para que ocorra o processamento de informações do sistema nervoso, e sua deterioração causa perdas significativas nas funções cerebrais, como é o caso da doença de Alzheimer (DA). A característica da DA é o acúmulo extracelular da proteína amiloide-beta (AB) e a aglomeração da proteína tau dentro da soma dos neurônios localizados no córtex, o que leva a desestruturação e morte celular (Bear et al 2001).

Apesar de sua grande quantidade ser um problema, a produção de AB é fisiológica, sendo que o responsável por sua síntese é a proteína transmembrana chamada *Amyloid precursor protein* (APP), que quando sofre uma mutação genética passa a produzi-la em excesso (Golde et al 2000).

Segundo Thal (et al 2015), existem cinco fases de aumento da produção de AB. Na primeira fase, o depósito de AB ocorre no neocórtex; na segunda fase são formadas placas aloctóricas; na terceira fase atinge o gânglio basal e o diencéfalo; na quarta fase chega ao mesencéfalo e medula oblonga; e na quinta fase se estende ao cerebelo e ponte. Essas fases estão paralelamente ligadas à formação de emaranhados neurofibrilares.

Bear (et al 2001), definem os emaranhados neurofibrilares como "lápides", onde se localizam neurônios mortos ou morrendo. Na visão microscópica desses emaranhados foram encontradas proteínas tau, que são responsáveis pela união dos microtúbulos do citoesqueleto. A desestruturação causada pela doença faz com que essa proteína se desprenda e se acumule no soma, o que leva a perda da função neuronal.

Segundo Cummings (et al 1998), estudos vêm explicando cada vez mais a DA, e novos recursos terapêuticos em cada fase de seu desenvolvimento têm sido explorados. Rovio *et al.* (2010), traz um estudo que mostra que indivíduos de meia e terceira idade, ativos fisicamente, apresentam encéfalos maiores em comparação aos sedentários, nos revelando possibilidades de sondar o exercício físico e seus benefícios para a saúde encefálica.

Inúmeros estudos vêm mostrando efeitos da prática de exercícios físicos nos sistemas cardiovascular, imunológico, neuroendócrino e de sinalização neurotrófica (Phillips et al 2014). Okonkwo (et al 2014), comparando idosos de um programa de prevenção ao Alzheimer, formados por um grupo de idosos ativos fisicamente e um grupo de idosos inativos, mostrou que a quantidade de AB é menor e que a memória imediata e capacidade visuoespacial é melhor nos idosos ativos fisicamente.

Os benefícios do exercício são amplamente conhecidos, porém os mecanismos de ação do organismo para que isso aconteça ainda não estão tão claros. Recentemente, foi descoberta a capacidade do músculo de liberar citocinas

em consequência da atividade física, o que é um bom passo para que desvendemos os meios pelos quais o corpo se reajusta em resposta ao exercício (Zhou et al 2019).

A irisina é uma das citocinas secretadas pelo músculo em consequência da contração (Son et al 2018). Conforme o estudo de Boström (et al 2012), essa substância é secretada por uma proteína transmembrana chamada *Fibronectin type III domain-containing protein 5* (FNDC5), que além das células musculoesqueléticas também pode ser encontrada no coração, cérebro, pâncreas e rins. Segundo Maalouf e El Khoury (2019), a irisina tem um potencial anti-inflamatório em células do tecido adiposo, causando seu escurecimento. Além disso, foi comprovado o seu potencial para o tratamento de doenças metabólicas e alguns tipos de câncer, exatamente por esse seu efeito.

De acordo com o atual panorama da literatura científica acreditamos que a irisina possa ter um grande potencial para o tratamento da doença de Alzheimer, já que demonstra influência positiva na neurofisiologia e no metabolismo de todo o organismo. Sendo assim, este estudo teve como objetivo investigar, por meio de uma revisão de literatura, as implicações que a liberação de irisina, induzida pela prática de exercício físico, tem sobre a doença de Alzheimer.

Métodos

Este trabalho tratou-se de um estudo qualitativo, de caráter bibliográfico e de cunho teórico com base em artigos científicos, sendo realizado um levantamento bibliográfico de artigos, publicados a partir do ano de 2010, sobre as implicações da irisina na doença de Alzheimer. Para esse levantamento, foram utilizadas seis bases de dados para a busca de artigos: PubMed, ERIC, Scielo, Portal CAPES, Nature e Scholar Google. As palavras chaves definidas para a realização da busca foram: "Irisin", "Physical Exercise" e "Alzheimer". Todas as palavras estão no idioma inglês e foram pesquisadas de forma conjunta, sendo selecionados apenas artigos publicados na língua inglesa para a elaboração dos resultados.

Foram incluídos artigos de estudos com animais, estudos *in vitro* e estudos caso-controle. Os artigos utilizados foram os que investigam relações entre a perda neuronal e a Irisina. Foram excluídos artigos de revisão, aqueles que não tratam da doença de Alzheimer, aqueles que não estudam os efeitos da Irisina e artigos com data de publicação inferior ao período de 2010 a 2020. A data limite de levantamento de dados foi setembro de 2020, abrangendo apenas artigos publicados até então.

Resultados

Como pode ser visto na Figura 1, após a busca de artigos por meio das palavras-chave "Irisin", "Physical Exercise" e "Alzheimer" nos bancos de dados PubMed, ERIC, Scielo, Portal CAPES, Nature e Scholar Google, foram encontrados 2.271 artigos. Em seguida foi adicionado o filtro com o período de 2010 a 2020 e 348 artigos foram removidos dos resultados, restando 1.923. Posteriormente, foram selecionados apenas os artigos que tratam da doença de Alzheimer associados a irisina, sendo excluídos 1.904 e sobrando 19. Dos artigos, 15 eram de revisão bibliográfica, fazendo parte do critério de exclusão, restando 4 artigos. Excluindo 1 artigo que estava duplicado, foram selecionados 3 artigos. Na Tabela 1, podemos observar as principais características dos estudos que foram selecionados após o levantamento bibliográfico supramencionado.

O objetivo desse estudo foi verificar quais os efeitos da irisina para retardar a progressão da doença de Alzheimer, por meio da pesquisa bibliográfica. A pesquisa chegou a apenas a três artigos, sendo eles "Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models" (Lourenco et al 2019); "Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid β production in Alzheimer's disease" (Noda et al 2018) e "Cerebrospinal fluid irisin correlates with amyloid- β , BDNF, and cognition in Alzheimer's disease" (Lourenco et al 2020).

O presente estudo, teve no início um critério de 6 anos (2015 a 2020) para a coleta de artigos. O número baixo de resultados nos levou a aumentar esse intervalo, porém não foi encontrado nada relevante para o tema proposto, levando a crer que o estudo é muito recente e ainda precisa de muita atenção de pesquisadores para ter um resultado mais significativo.

Discussão

É sabido que o exercício físico tem um poder grande de expor o corpo a situações nas quais ele precisa se adaptar e assim causar um ajuste fisiológico que é benéfico para muitos sistemas do organismo humano (Phillips et al 2014). A partir disso, o mesmo foi explorado de diversas formas e foi constatado que pessoas com a doença de Alzheimer tiveram mudanças positivas quando estimuladas fisicamente (Okonkwo et al 2014).

Com a evolução tecnológica, as pesquisas foram se aprofundando e mostrando cada vez mais de perto os efeitos fisiológicos da atividade física, e neste cenário foram descobertas as miocinas (Son et al 2018). Como foco desse estudo, temos a irisina, que é conhecida por ter forte ligação com os efeitos positivos de tratamento de doenças metabólicas (Maalouf e El Khoury 2019).

Noda et al (2018) trouxe a comprovação que há interação entre a substância estudada com a proteína produtora da substância tóxica que caracteriza a doença de Alzheimer. Lourenco (et al 2019) por sua vez, contribui com uma visão diferente, mostrando que os cérebros com DA têm uma quantidade menor de irisina e quando estudada a irisina mostrou um potencial protetivo aos neurônios, evitando que AB se ligue a eles, prevenindo a perda neuronal.

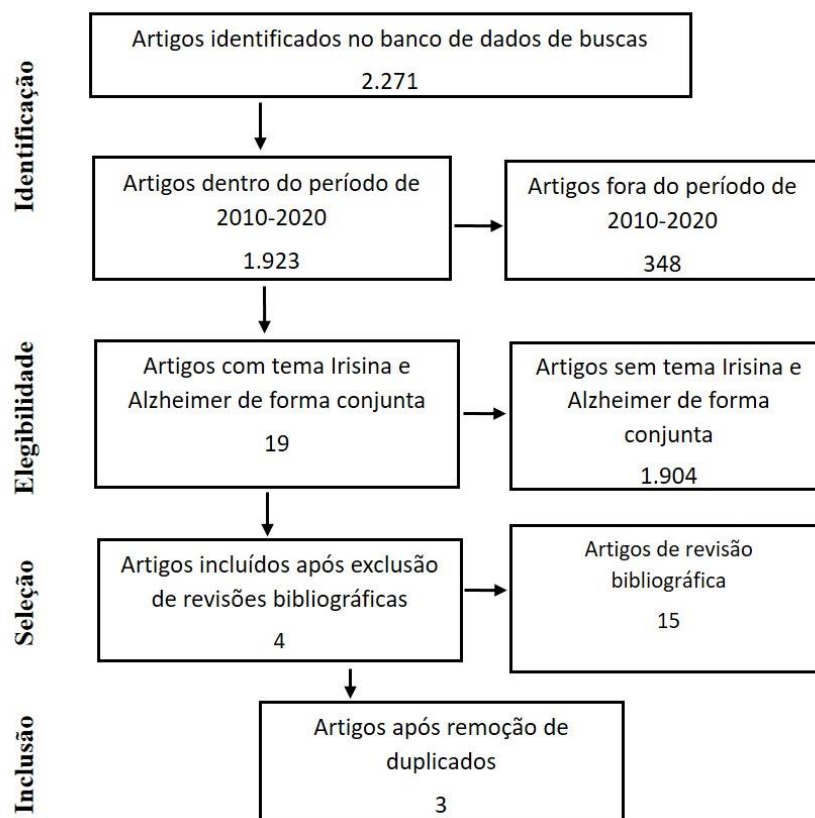


Figura 1 Fluxograma que mostra a quantidade de artigos encontrados em cada fase do levantamento bibliográfico.

Em estudo, Noda et al (2018), comprovou a interação entre as proteínas FNDC5 (proteína que secreta a irisina) e APP (proteína secretora de AB) por meio de verificação *in vitro*. Essa interação mostrou uma alteração significativa de diminuição da produção de AB, porém o estudo não especifica se o resultado provinha do efeito da irisina ou da própria FNDC5, o que também não foi possível ser comprovado no estudo de Lourenco et al (2019), pois os sinalizadores marcavam tanto a Irisina como a FNDC5.

Lourenco et al (2019) pôde constatar que o nível de FNDC5/irisina é reduzido em cérebros com Alzheimer. Durante a busca pelos efeitos da substância, foram testadas as capacidades das cobaias e, a desregulação de FNDC5/Irisina não causou alteração motora, mostrando que sua influência é na plasticidade sináptica hipocampal.

Sendo que, com o aumento da substância (FNDC5/Irisina), houve melhora na plasticidade sináptica e nos defeitos de memória nos camundongos utilizados na pesquisa.

As análises dos achados oriundos da metodologia *in vitro* do estudo de Lourenco et al (2019), mostraram que a irisina impede que a AB se ligue aos neurônios. Além disso, a expressão cerebral de irisina bloqueou as alterações causadas pela AB, além de gerar um efeito preventivo da desestruturação dendrítica dos neurônios expostos ao AB. Sendo comprovado que camundongos que praticaram exercício físico regular apresentaram maior expressão de irisina quando comparados a camundongos sedentários (Lourenco et al 2019).

Posteriormente, Lourenco et al (2020) investigou a presença e interação destas substâncias no líquido cefalorraquidiano (CSF) de 39 idosos a partir de 60 anos, com e sem Alzheimer. Foi realizado o teste de *Mini-Mental State Exam* (MMSE) que mostra as condições cognitivas dos avaliados e os resultados foram relacionados à quantidade de Irisina no CSF, identificando que os idosos que apresentavam maiores concentrações de irisina apresentavam melhor *score* no teste.

Tabela 1 Detalhamento dos estudos selecionados.

Estudo	Método	Amostra	Conclusão
Noda et al 2018	In vitro	---	A FNDC5/Irisina liberada pelo exercício físico tem relação com a prevenção da doença Alzheimer.
Lourenco et al 2019	In vitro e modelo animal	---	A FNDC5/Irisina mediada pelo exercício físico apresenta efeitos benéficos sobre a função sináptica e na memória de modelos com doença de Alzheimer.
Lourenco et al 2020	Estudo de coorte	14 homens e mulheres com doença de Alzheimer 25 homens e mulheres sem doença de Alzheimer	A irisina no líquido cefalorraquidiano mostrou correlação positiva significativa com a pontuação Mini-Mental State Exam (MMSE). Nenhuma correlação foi encontrada entre irisina e tau total (um marcador de neurodegeneração) no líquido cefalorraquidiano.

Belviranli et al (2016), identificou em seu estudo experimental uma correlação positiva entre a irisina e o BDNF ($P < 0,05$) em indivíduos treinado, e conseqüentemente, identificou uma correlação positiva entre os resultados do teste de função cognitiva e concentrações de BDNF e irisina ($P < 0,05$). Hyman et al (1991) também corrobora com esta relação entre a irisina e o BDNF, e aponta a mesma como fundamental para o desenvolvimento neural.

Lourenco et al (2020), em seu estudo com idosos, corroborou que a irisina se relacionava de maneira diretamente proporcional com um importante marcador de saúde cerebral, que é o BDNF. Ou seja, quanto maior a concentração de irisina, maiores serão as de BDNF. Diante disto, é compreensível que durante as pesquisas com idosos, no estudo de Lourenco et al (2020), fossem apresentados resultados que relacionavam os melhores resultados do MMSE com aqueles indivíduos que apresentaram maiores níveis de irisina no CSF.

Estando o BDNF ativo no hipocampo e se demonstrando como agente efetivo no processo de neurogênese e neuroproteção, é possível entender que o exercício físico, tendo a irisina como biomarcador, é capaz de melhorar a função cognitiva (Voss et al 2019; Wrann et al 2013).

É importante ressaltar que apesar da irisina e o BDNF apresentarem relação significativa com a AB no CSF, o estudo de Lourenco et al (2020) mostrou que não há relação da irisina e/ou do BDNF com o tau (um marcador de neurodegeneração), indicando um efeito protetivo da irisina contra a DA, relacionada a deposição de AB no cérebro.

Pesquisa em paralelo foram realizadas sobre o tema. Chen e Gan (2019), trouxeram também resultados positivos no estudo da irisina relacionada com o Alzheimer, eles concluíram que ela é uma substância valiosa que é um canal pelo qual o exercício se torna benéfico à saúde encefálica. Zhou et al (2019), também é uma pesquisa que traz alguns resultados positivos com a interação entre a irisina e a doença de Alzheimer.

Entretanto, a quantidade de pesquisas que tratam sobre o tema é diminuta, significando que há necessidade de maior investigação sobre o tema, porém o elevado custo para a realização e a necessidade de equipamentos específicos podem ser alguns dos fatores que dificultam sua execução.

Considerações finais

Pudemos concluir que a FNDC5/Irisina apresenta grande potencial para o tratamento de pessoas com a doença de Alzheimer. Entretanto, devido ao número reduzido de estudos que trata sobre o tema, existe necessidade de maior investigação para que possam ser apresentadas evidências mais robustas. Todavia, o exercício físico apresenta-se como estratégia que pode contribuir no tratamento da doença de Alzheimer. Os artigos encontrados mostraram que a irisina interage com as proteínas produtoras de substâncias tóxicas que são um dos responsáveis pela perda neuronal, fazendo com que a produção das mesmas seja diminuída; a irisina também foi relacionada com melhores resultados em testes de memória e cognição de pessoas idosas, e também camundongos com Alzheimer.

Como não foram encontrados artigos precedentes a 2018, conclui-se que o tema é muito recente, o que contribuiu para o baixo número de artigos encontrados. Acreditamos que serão realizadas novas que darão mais consistência sobre o mecanismo pelo qual a atividade física se mostra efetiva na prevenção e tratamento de doenças, mais especificamente a doença de Alzheimer.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Referências

- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2002) Neurociências: desvendando o sistema nervoso. Artmed Editora S.A 2:22-49.
- Belviranlı M, Okudan N, Kabak B, Erdoğan M, Karanfilci M (2016) The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skills of endurance athletes. *The Physician and Sportsmedicine* 44:290-296.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM (2012) A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 481:463-468.
- Chen X, Gan L (2019) An exercise-induced messenger boosts memory in Alzheimer's disease. *Nature medicine* 25:20-23.
- Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS (1998) Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology* 51:2-17.
- Golde TE, Eckman CB, Younkin SG (2000) Biochemical detection of A β isoforms: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1502(1): 172-187.
- Hyman C, Hofer M, Barde Y, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, Lindsay RM (1991) BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* 350:230-232.
- Lent R (2010) Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais da neurociência. *Atheneu* 2: 14-17.
- Lourenco MV, Frozza RL, Freitas GB, Zhang H, Kincheski GC, Ribeiro FC, Gonçalves RA, Clarke JR, Beckman D, Staniszewski A, Berman H, Guerra LA, Forny-Germano L, Meier S, Wilcock DM, Souza JM, Alves-Leon S, Prado VF, Prado MAM, Abisambra JF, Tovar-Moll F, Mattos P, Arancio O, Ferreira ST, Felice FG (2019) Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature medicine* 25:165-175.
- Lourenco MV, Ribeiro FC, Sudo FK, Drummond C, Assunção N, Vanderborght B, Tovar-Moll F, Mattos P, Felice FG, Ferreira ST (2020) Cerebrospinal fluid irisin correlates with amyloid- β , BDNF, and cognition in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 12:1-5.
- Maalouf GE, El Khoury D (2019) Exercise-Induced Irisin, the Fat Browning Myokine, as a Potential Anticancer Agent. *Journal of Obesity* 2019:1-8.
- Noda Y, Kuzuya A, Tanigawa K, Araki M, Kawai R, Ma B, Sasakura Y, Maesako M, Tashiro Y, Miyamoto M, Uemura K, Okuno Y, Kinoshita A (2018) Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid β production in Alzheimer's disease. *Molecular brain* 11:1-13.
- Okonkwo OC, Schultz SA, Oh JM, Larson J, Edwards D, Cook D, Kosciak R, Gallagher CL, Dowling NM, Carlsson CM, Bendlin BB, LaRue A, Rowley HA, Christian BT, Asthana S, Hermann BP, Johnson SC, Sager MA (2014) Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD. *Neurology* 83:1753-1760.
- Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A (2014) Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Frontiers in cellular neuroscience* 8:170.

Rovio S, Spulber G, Nieminem LJ, Niskanen E, Winblad B, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H, Kivipelto M (2010) The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiology of aging* 31:1927-1936.

Son JS, Chae AS, Testroet ED, Du M, Jun H (2018) Exercise-induced myokines: a brief review of controversial issues of this decade. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 13:51-58.

Thal DR, Beach TG, Zante M, Heurling K, Chakrabarty A, Ismail A, Smith APL, Buckley C (2015) [18F] flutemetamol amyloid positron emission tomography in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: specific detection of advanced phases of amyloid- β pathology. *Alzheimer's & Dementia* 11:975-985

Voss MW, Soto C, Yoo S, Sodoma M, Vivar C, Praag H (2019) Exercise and Hippocampal Memory Systems. *Trends in Cognitive Sciences* 23:318-333.

Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM (2013) Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 Pathway. *Cell Metabolism* 18:649-659.

Zhou X, Xu M, Bryant JL, Ma J, Xu X (2019) Exercise-induced myokine FNDC5/irisin functions in cardiovascular protection and intracerebral retrieval of synaptic plasticity. *Cell & bioscience* 9:32.