

REFERENCIAR ESTE CAPÍTULO:

Lafuente, J.V., Requejo, C., Bengoetxea, H., Ortuzar, N., Bulnes, S. (2014). Angioglioneurinas y enriquecimiento ambiental: una prometedora alianza para la restauración del cerebro. En García Rodríguez, J.C. (Ed.). Neuroprotección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas. Barcelona, España: OmniaScience; 2014. pp.209-257.

**Angioglioneurinas y enriquecimiento ambiental:
una prometedora alianza
para la restauración del cerebro**

JOSÉ VICENTE LAFUENTE

CATALINA REQUEJO

HARKAITZ BENGOETXEA

NAIARA ORTUZAR

SUSANA BULNES

LaNCE, Dpto. Neurociencias UPV-EHU, Leioa (Bizkaia), España.

Correspondencia a:

J. V. Lafuente

*Departamento de Neurociencias, Laboratorio de Neurociencias Clínicas y Experimentales (LaNCE), Facultad of Medicina y Odontología, University of the Basque Country UPV/EHU, Barrio Sarriena s/n, E48940 Leioa, Spain
e-mail: josevicente.lafuente@ehu.es*

RESUMEN

El término angioneurinas ha sido propuesto para nombrar moléculas con efectos neuroprotectores, neurogénicos y neurotróficos. Estas moléculas inducen una variedad de respuestas, no sólo en células vasculares y neuronales, también en células gliales. Estas moléculas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) y en el mantenimiento de las condiciones óptimas para la supervivencia de las células nerviosas en adultos, tomando parte en la protección, división y proliferación de las células neuronales, gliales y endoteliales. Entre las angioneurinas más importantes se encuentran: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento insulínico tipo-1 (IGF-1) o la eritropoyetina (EPO). Se ha encontrado disminución en la expresión de las angioneurinas en el envejecimiento y en condiciones patológicas, tales como las enfermedades neurodegenerativas o las lesiones cerebrales de origen traumático e isquémico. La administración de estas moléculas actúa como un restaurador del SNC. Dado que sus acciones involucran tanto a las neuronas como a la glía y a los vasos, propusimos el término angioglioneurinas para nombrar a las moléculas que actúan sobre los tres componentes de la unidad neuroglivascular, que la agrupa e identifica como un todo y le confiere además el rango de unidad morfo-funcional del SNC.

El enriquecimiento ambiental ha sido descrito como la combinación de elementos inanimados, la estimulación social, y el ejercicio físico. El enriquecimiento ambiental es la modificación o adición de elementos en el entorno de un animal cautivo de tal manera que con ello se estimulan conductas semejantes a las propias del animal sano en su medio natural. El enriquecimiento pretende estimular comportamientos que satisfagan las necesidades físicas y psicológicas del animal, mejorando con ello las funciones tanto en salud como en la enfermedad, incluyendo cambios morfológicos como fisiológicos. Estos cambios incluyen el aumento de la actividad neuronal y la plasticidad, de la población glial, así como de la remodelación y maduración de la red microvascular. Criarse en ambientes enriquecidos adelanta el inicio del periodo crítico, reduce el deterioro cognitivo fisiológico relacionado con la edad o protege contra disfunciones del comportamiento como por ejemplo las debidas a la adición a drogas.

Entre los efectos beneficiosos de los ambientes enriquecidos en condiciones patológicas se encuentra la recuperación funcional tras procesos traumáticos o isquémicos, la prevención ante las enfermedades neurodegenerativas,

etc. Estos efectos son atribuidos, en parte, a un aumento de la producción de angioglioneurinas.

En conclusión, la exposición a un ambiente enriquecido implica un aumento de la expresión de estas moléculas que podría mejorar la evolución de la mayoría de las enfermedades cerebrales. La combinación de la administración de angioglioneurinas y enriquecimiento ambiental podría ser una estrategia terapéutica prometedora para restaurar el cerebro, si bien hay que conocer mejor algunos efectos secundarios que podría conllevar esta combinación.

1. Introducción

Hay un determinado grupo de citoquinas o factores de crecimiento que debido a su acción tanto sobre neuronas como sobre la microvascularización cerebral han sido denominadas “angioneurinas” [1]. Una angioneurina típica es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), otras que se describieron primeramente como neurotrofinas, son por ejemplo el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) o la eritropoyetina (EPO). Independientemente de su origen, todas estas moléculas actúan sobre la unidad neurovascular [2] y la mayoría de ellas presentan también efectos sobre la neuroglia por ello se propone el término de angioglioneurina [3, 4].

Entre los mecanismos fundamentales para la supervivencia de las células nerviosas, están las cadenas metabólicas inducidas por las neurotrofinas. Estas desempeñan un papel clave como agentes antiapoptóticos [5]. Las angioglioneurinas pueden llegar a ser un importante recurso terapéutico en la restauración del SNC, especialmente en patologías como apoplejías o lesiones cerebrales traumáticas [4].

El VEGF es un factor angiogénico fundamental durante el desarrollo [6], en la angiogénesis patológica, y como mediador de la permeabilidad vascular [7]. Este factor también presenta propiedades neuroprotectoras, neurotróficas y neurogénicas [8, 9, 10]. La función neuroprotectora del VEGF parece ser debida a una combinación de efectos neuroprotectores directos y a la estimulación de la angiogénesis. En la misma dirección, estudios recientes encontraron, que la neurotrofina BDNF desempeñaba un importante papel en la regulación del desarrollo vascular y en la respuesta a lesiones [11, 12]. Por otra parte, el IGF-1,

además de sus efectos sobre las neuronas, se ha descrito también, como un modulador de la formación de vasos durante el desarrollo del cerebro [13], y como un importante factor promotor en el desarrollo de los vasos [14], y la EPO como la promotora de la angiogénesis [15, 16]. Por tanto, y teniendo en cuenta las funciones previamente descritas, se ha propuesto la administración de angioglioneurinas en modelos de isquemia [17, 18, 19], trauma cerebral [20, 21, 22, 23] y enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, Alzheimer o Esclerosis Múltiple [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

Efectos similares se han descrito para el enriquecimiento ambiental (EA). Numerosos estudios refieren evidencias sobre los cambios inducidos por este paradigma durante el desarrollo del SNC tanto en salud como en enfermedad [33]. El enriquecimiento ambiental tiene importantes efectos sobre la plasticidad de las conexiones nerviosas, especialmente en la corteza visual, donde se ha demostrado que criar desde el nacimiento en un ambiente enriquecido conlleva la aceleración del desarrollo visual [34].

El enriquecimiento ambiental consiste en combinar una serie de elementos y circunstancias que ayudan a estimular conductas semejantes a las propias del animal sano en su medio natural. Así los animales disponen de hábitáculos más amplios, donde se disponen diferentes elementos de variadas formas y colores que son cambiados de posición y sustituidos por otros frecuentemente. En cada ambiente conviven un amplio número de individuos. Todo esto incrementa la estimulación social, visual y el ejercicio físico. Esta asociación induce cambios anatómicos [35], estimula la neurogénesis [36], y es ampliamente propuesta como una medida neuroprotectora en enfermedades neurodegenerativas [37, 38, 39]. Sus efectos han sido estudiados en modelos experimentales de la enfermedad de Alzheimer [40], Parkinson [41], Huntington [42], lesiones cerebrales traumáticas [43, 44, 45], accidentes cerebrovasculares [46] e incluso tumores [47].

El enriquecimiento ambiental incrementa la expresión de diversos factores de crecimiento que desempeñan un importante papel en el trofismo neuronal, como por ejemplo el factor de crecimiento nervioso (NGF) [48], el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) [49, 50], la neurotrofina-3 (NT-3) [51] y el VEGF [52]. El aumento de la actividad neuronal inducida por estímulos ambientales desencadena una serie de eventos importantes para la plasticidad cortical, que incluyen la aceleración del desarrollo del sistema visual a nivel fisiológico, molecular y de comportamiento [34, 49] así como un aumento de la red microvascular [52].

La administración de angioglioneurinas, solas o en combinación con el enriquecimiento ambiental, ha propuesta como una estrategia terapéutica para diversas enfermedades del SNC [3].

En resumen, la exposición a entornos enriquecidos mejora el desarrollo del SNC, con un aumento en la estructura y función de todos los elementos de la unidad neuroglivascular. Por lo tanto, las moléculas que median estas mejoras se podrían denominar angioglioneurinas debido a su triple función.

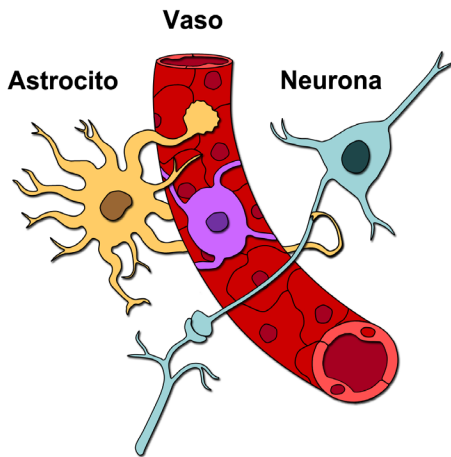


Figura 1.- Representación esquemática de los elementos de la unidad neuroglivascular.

El objetivo de este capítulo es revisar el potencial neurorestaurador (NRT) del la administración de angioglioneurinas y del enriquecimiento ambiental sobre la corteza cerebral, y las ventajas y desventajas de una estrategia sinérgica basada en su combinación.

2. Angioglioneurinas

2.1. Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Inicialmente fue aislado como factor de permeabilidad vascular (VPF) [53], el gen correspondiente fue clonado en 1989 [54] y posteriormente tras comprobar su participación en los procesos de angiogénesis fue denominado factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) [55]. La familia del VEGF consta de cinco moléculas con un alto grado de homología, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D

y el factor de crecimiento placentario (PIGF) [56]. El VEGF-A (VEGF) es la forma predominante y es una glicoproteína homodimérica de 45 kDa inducible por hipoxia. De la remodelación alternativa del ARNm del VEGF hay identificadas 7 isoformas, la principal de ellas en el cerebro es el VEGF165, que contiene algunos residuos básicos en parte difusibles y en parte se unen a la matriz extracelular [57].

Parte de la pluripotencialidad del VEGFA165 se debe a la existencia de una variante que se denominó VEGF-A165b [58, 59]. La isoforma 165 y la 165b son generadas por el mismo transcrito, diferenciándose tan solo en los últimos seis amino ácidos codificados por el octavo exón [60]. Esta pequeña variación le confiere dos propiedades que diferencia radicalmente la función de ambas moléculas. Una de esas propiedades es su afinidad por los heparansulfatos de la matriz extracelular, la forma b la pierde, y la otra afecta a su interacción con los receptores de membrana, la forma b dimeriza dos receptores VEGFR en lugar de un VEGFR con una Neuropilina1 como hace la otra forma, la consecuencia de todo ello es que esta forma b solo media señales de supervivencia en las células. [61]. El VEGF-A165b está altamente expresado en tejidos no angiogénicos [62, 63], y a diferencia del VEGF-A165, está regulado a la baja en tumores y en otras patologías asociadas con una neovascularización anormal [64, 65, 66].

El VEGF es el factor angiogénico más importante en el desarrollo [6], en la angiogénesis patológica [67, 68, 69, 70] y también en la permeabilidad vascular [7]. Pero el papel del VEGF en el tejido nervioso es mucho más extenso adquiriendo cada vez mas relevancia, a medida que se conocen mejor, sus propiedades neuroprotectoras, neurotróficas y neurogénicas [8, 9, 10].

Inicialmente, en el cerebro en desarrollo, el VEGF es producido por neuronas. Mientras que en P13 la expresión neuronal del VEGF comienza a disminuir, la expresión astrocitaria se hace más evidente, hasta que la localización del VEGF cambia, pasa de ser predominantemente neuronal a glial en P24 [52]. Sin embargo, en el cerebro hipóxico, los niveles altos de VEGF neuronal y glial se mantienen hasta P33 [71].

Los principales receptores para el VEGF son los receptores tirosina quinasa VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (Flk-1/KDR) [6, 72]. El VEGFR-2 desempeña un papel crítico en la correcta diferenciación y organización de las células endoteliales en los lechos vasculares, siendo el mayor mediador de los efectos mitogénicos, angiogénicos y

de aumento de permeabilidad del VEGF [73]. Por otro lado, se cree que el VEGFR-1 regula negativamente la angiogénesis, evitando la unión del VEGF al VEGFR-2 [74]. Se ha descrito también, que el VEGF se une a los receptores no tirosina quinasa, a neuropilina-1 (NP-1) y neuropilina-2 (NP-2), que pueden estar involucrados en la orientación del axón [75]. La coexpresión de los receptores VEGFR-2 y NP-1 aumenta la unión de VEGF a VEGFR-2 y la quimiotáxis mediada por VEGF [76].

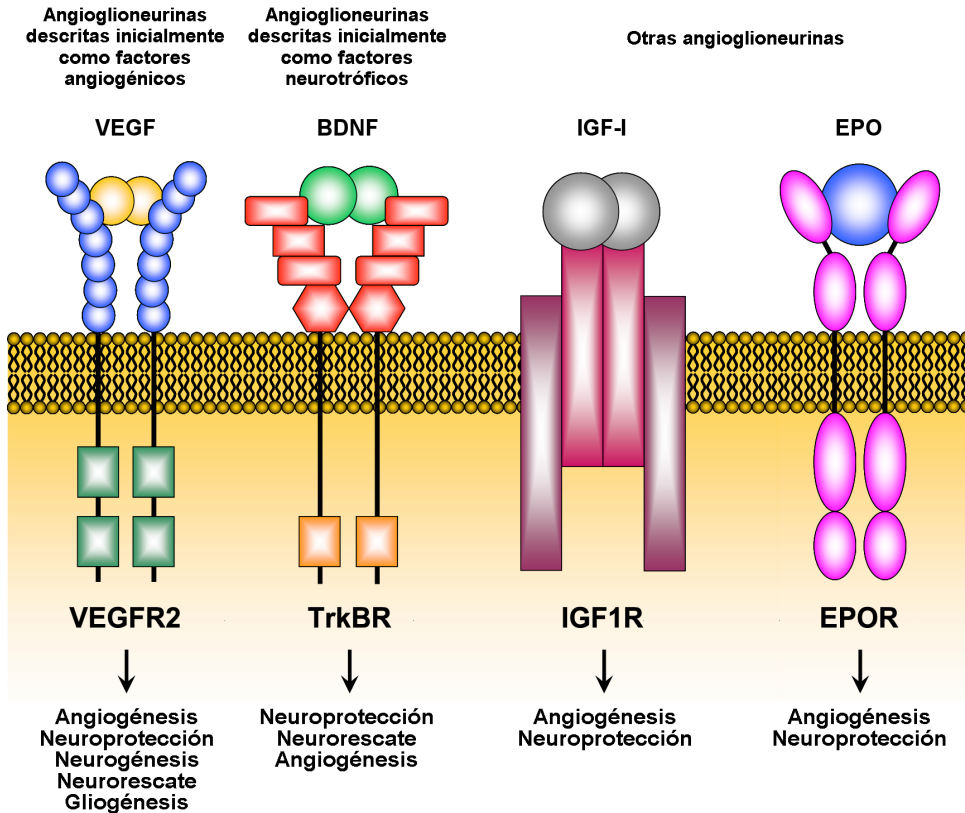


Fig 2.- Representación esquemática de las angioneurinas consideradas y sus receptores (modificado de Zacchigna et al., Nat Rev Neurosci; 9(3):169-81. Review).

En condiciones patológicas, el VEGFR-2 media un efecto antiapoptótico a través de las rutas de señalización dependientes de PI3k que promueve la supervivencia de las células endoteliales inducida por VEGF y se relaciona con la apertura de la BHE en la lesión cerebral [77]. Se ha descrito también, un papel neuroprotector

para el VEGF, que está mediado predominantemente por el VEGFR-2 [5, 78], el cual opera a través de las rutas de PI3/Akt y de MEK/ERK [79, 80]. Estudios recientes han demostrado también que la neuroprotección mediada por el VEGF rescata neuronas colinérgicas de la muerte celular inducida por NMDA in vivo [81].

Además de sus propiedades angiogénicas y neuroprotectoras, el VEGF está implicado en la neurogénesis adulta, promoviendo la proliferación y diferenciación de precursores neuronales [82] o ejerciendo una acción mitógena directa sobre dichos precursores [8, 83, 84]. Además, se ha demostrado que la administración intracerebroventricular del VEGF estimula la neurogénesis en adultos en la zona subventricular y subgranular del giro dentado del hipocampo [8] y promueve el subsiguiente crecimiento de neuritas [85].

Por otro lado, el VEGF media la permeabilidad vascular, induciendo modificaciones en las proteínas transmembrana y en las del citoesqueleto celular que les sirven de anclaje y que constituyen el sustrato morfológico de la barrera hemoencefálica (BHE) [86, 87]. La señalización del VEGF actúa sobre las células endoteliales y también sobre astrocitos y microglía. La astroglía está regulada por varios factores de crecimiento, de hecho, se ha descrito un papel regulador del VEGF sobre el linaje celular astrocitario [88, 89]. Además, se ha demostrado que la infusión exógena de este factor estimula la producción de otros factores astroglicales mitogénicos como el bFGF, potenciando así la acción proliferativa del VEGF [90]. El VEGF-A derivado de astrocitos se ha referido como un importante mediador de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, de la infiltración linfocitaria etc. Estos hallazgos identifican el bloqueo de la señalización del VEGF-A como una vía de protección frente a los trastornos inflamatorios del SNC [91].

En conclusión, en el sistema nervioso el VEGF ejerce efectos pleiotrópicos, influyendo directamente sobre la proliferación, migración y supervivencia de diferentes tipos celulares. Así en las neuronas actúa sobre el crecimiento axonal y la supervivencia, en las células madre neuronales sobre la proliferación (neurogénesis) y migración, en los astrocitos sobre la proliferación, en las células de Schwann sobre la supervivencia y migración celular y en la microglía sobre la proliferación y migración [92].

2.2. VEGF y enfermedades del sistema nervioso central

El papel terapéutico del VEGF sobre las enfermedades del SNC se ha estudiado en diferentes modelos experimentales. Se ha encontrado que el VEGF y sus receptores están sobrerregulados en la isquemia cerebral focal [93, 94, 17, 18]. Experimentos in vivo demuestran que los efectos del VEGF en la isquemia cerebral pueden ser tanto beneficiosos como perjudiciales. Mientras que la administración intravenosa temprana del VEGF después de la lesión produce un aumento de permeabilidad de la BHE [95], la administración sistémica, tópica e intracerebral del VEGF ejerce efectos beneficiosos en varios modelos de accidentes cerebrovasculares [93, 80]. La ruta de liberación y el momento de administración del VEGF parece determinar los resultados del tratamiento tras una lesión isquémica [57]. Estos efectos beneficiosos podrían estar relacionados con la angiogénesis estimulada por el VEGF, la permeabilidad vascular modulada, los efectos neuroprotectores directos o bien por la neurogénesis inducida. También hay evidencias de que el VEGF promueve la reparación del nervio después de una lesión de la médula espinal. En estudios llevados a cabo tras la lesión traumática de la medula espinal se encontraba un aumento de la expresión del VEGF y de sus receptores [21] y además la administración local del VEGF mejoró la recuperación [96]. Estos estudios han demostrado que mientras la inhibición del VEGFR-2 extiende el área hemorrágica [96] y aumenta los marcadores de daño neuronal y glial [21], la administración del plásmido del VEGF mejora el resultado de esta lesión [97].

El VEGF también ha sido considerado como protector en las enfermedades neurodegenerativas. Oosthuysen et al (2001) publicaron un estudio que sugiere una relación entre el VEGF y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Estos autores manipularon el gen del VEGF en ratones, dando lugar a la muerte del 60% de los ratones recién nacidos. El 40% de los ratones que sobrevivieron mostraban síntomas de degeneración de las neuronas motoras a los cinco meses de edad. Además, las neuronas motoras mostraban signos neuropatológicos similares a los de ELA [27]. Niveles reducidos del VEGF también aumentan la gravedad de la degeneración de las neuronas motoras en el modelo estándar de ELA (ratones SOD1G93A) [98]. Se ha sugerido dos posibles mecanismos por los que pueda estar influida la degeneración de las neuronas motoras: la estimulación neurotrófica insuficiente de estas células por parte del VEGF o las anomalías vasculares debidas a un VEGF insuficiente que pueden poner las neuronas en riesgo por la

aparición de una neurodegeneración tardía provocada por una isquemia crónica [99].

En otros trastornos de las neuronas motoras como la atrofia muscular espinal y bulbar (AMEB) ligada al cromosoma X, los ratones mostraban niveles reducidos de VEGF [100].

La disfunción neurovascular contribuye al deterioro cognitivo y a la neurodegeneración en la enfermedad del Alzheimer (EA). El acoplamiento neurovascular, la inflamación, la regresión de los vasos sanguíneos y la hipoperfusión cerebral podría estar relacionada con los niveles de VEGF, dado los importantes efectos que ejerce sobre las células endoteliales y las neuronas [101, 30, 102]. Se ha propuesto que el aumento de los niveles de expresión del VEGF se produce como una respuesta a la hipoperfusión y a la subsecuente hipoxia tisular relativa que tiene lugar en los cerebro de estos pacientes. Por otro lado en células del sistema inmunes de pacientes con enfermedad de Alzheimer se ha descrito una reducción en la expresión de VEGF, siendo atribuida esta observación a los efectos tóxicos de la β -amiloide sobre dicha expresión [103]. Por todo ello el papel del VEGF en la enfermedad de Alzheimer se considera controvertido y se necesitan más estudios para aclararlo.

In vitro se comprobó que el VEGF protege las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas contra la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) que induce muerte celular, infiriendo de ello que el VEGF tiene efectos neuroprotectores sobre las neuronas dopaminérgicas, objetivo principal de la neurodegeneración en la enfermedad del Parkinson. Estudios in vivo también han puesto de manifiesto efectos beneficiosos sobre el sistema de neuronas dopaminérgicas, tanto a nivel patológico como en estudios de comportamiento. El trasplante de células del riñón de hámster recién nacido (BHK) secretoras de VEGF, en el estriado de ratas, protege contra la administración de 6-OHDA [29]. Estudios recientes sugiere que el trasplante de células madre mesenquimales del cordón umbilical humano (CMCUH) combinado con el VEGF, podría ser una estrategia útil para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, puesto que la expresión del VEGF aumenta significativamente la diferenciación dopaminérgica de las CMCUH in vivo [104].

Respecto a enfermedades autoinmunes los niveles de VEGF en suero correlacionan bien con algunas de ellas [105]. Las lesiones en la esclerosis múltiple se asocian con vasos anormales que presentan aumento de la permeabilidad y una alteración de

la perfusión [106, 107]. VEGF puede jugar un papel doble en la esclerosis múltiple, en el modelo de encefalomiелitis experimental autoinmune (EAE) en ratas, por un lado la infusión en el estriado empeora la inflamación de la placa y por otro reduce la gravedad de la enfermedad [108].

2.3. *Neurotrofinas*

Las neurotrofinas son una parte importante de la familia de las angioneurinas, debido a su amplia participación en ambos procesos neuronales y vasculares. Los últimos hallazgos han indicado su implicación en el desarrollo y mantenimiento de los vasos cerebrales, además de su clásico papel en el desarrollo del sistema nervioso [109].

Las neurotrofinas son una familia de proteínas que juegan un papel fundamental en la regulación de la función neuronal, plasticidad, desarrollo y supervivencia [110, 111, 112, 113, 114, 115, 116]. En los mamíferos, las neurotrofinas se componen de cuatro miembros de proteínas relacionadas estructuralmente: el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina-4 (NT-4), derivados del mismo gen originario [117]. Inicialmente, las neurotrofinas son sintetizadas como proteínas precursoras (protoneurotrofinas), similares a otros neuropéptidos. Estas protoneurotrofinas son escindidas intracelularmente por varios enzimas que dan lugar a proteínas maduras que son liberadas en el medio extracelular [118]. Cada una de estas proteínas en su forma madura (con un peso molecular aproximado de 13 kDa) es una proteína compleja con una pareja (dímero), activando de este modo a los receptores específicos [119].

Las neurotrofinas ejercen su función mediante dos tipos de receptores transmembrana: la familia de receptores tirosina quinasa (Trk) [120] y el receptor pan-neurotrofina p75NTR (p75 receptor de neurotrofinas). Trk media la proliferación celular, supervivencia y quimiotaxis, y el p75NTR media dos respuestas, por un lado cuando se coexpresan con los receptores Trks, p75NTR mejora la afinidad y la especificidad de las neurotrofinas unidas a Trks, para promover la supervivencia. Por otro lado, la activación de p75NTR por neurotrofinas puede iniciar la apoptosis cuando p75NTR se coexpresa con sortilina, un miembro de la familia del VpS10p [121]. Todas las neurotrofinas se unen con una afinidad similar a p75NTR, pero cada una se une específicamente con elevada afinidad a diferentes receptores Trk [122].

Las neurotrofinas han sido originalmente caracterizadas como factores de crecimiento por sus efectos en la proliferación, diferenciación, y supervivencia de neuronas tanto en el desarrollo como en la edad adulta [111]. Más recientemente, se ha descrito su papel en la regulación de la plasticidad sináptica y en la orientación y guía de los conos de crecimiento axonales [123, 124, 122]; pero las funciones de las neurotrofinas y de sus receptores han sido descritas también en las células no neuronales, tales como las células endoteliales, células musculares lisas, células inmunes y células epiteliales [125, 126, 127, 128, 129, 130].

2.4. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

El BDNF es un homodímero de 27 Kda que fue identificado por Barde y clonado por Leibrock en los años 80 y es producido por las células gliales principalmente en el cerebro y en la médula espinal [131, 132]. Esta proteína muestra una homología significativa con el factor de crecimiento nervioso (NGF), tanto en sus propiedades bioquímicas (punto isoeléctrico, dimerización y conservación de cisteínas) como en sus propiedades biológicas (supervivencia de neuronas en cultivo).

Los niveles de ARN mitocondrial del BDNF son más abundantes en el cerebro adulto que en el cerebro embrionario [133]. En general, la expresión persistente y transitoria del ARNm se ha demostrado en varias regiones del cerebro de ratas en desarrollo, sugiriendo la existencia de un gradiente rostro-caudal en la expresión de BDNF durante el desarrollo posnatal del cerebro, indicando de este modo su relación con la maduración neuronal [134]. El BDNF muestra un patrón característico de expresión en el hipocampo, mientras que en otras partes tiene una distribución que abarca regiones de la corteza, claustrum, del núcleo endopriforme, de la amígdala y del cerebelo [135, 136, 137, 138].

Desde su descubrimiento, un gran número de evidencias hablan sobre su papel en el desarrollo, fisiología y patología del cerebro. Su importancia se ha demostrado en el desarrollo y supervivencia celular de neuronas corticales y del hipocampo [109]. Además, promueve la diferenciación neuronal de células progenitoras de la pared ventricular del cerebro anterior adulto [139] y tiene un papel esencial en la neuroprotección del SNC. In vivo, se ha descrito que el BDNF protege diferentes tipos de neuronas frente a una lesión [140, 141]. Se ha descrito un efecto neuroprotector relevante cuando se administra BDNF por vía intravenosa tras el comienzo de isquemia cerebral focal [141]. Otra serie de experimentos in

in vitro han demostrado que el BDNF promueve la supervivencia celular a través de la activación de TrkB, induciendo varias proteínas G pequeñas, así como a través de las rutas reguladas por MAP quinasas (MAPK), PI 3-quinasa (PI3K) y fosfolipasa C [109]. En cultivos de neuronas del hipocampo, el efecto neuroprotector del BDNF fue demostrado contra la toxicidad del glutamato [142]. Algunos resultados confirman que el BDNF junto con el IGF-1 previenen la muerte celular inducida por privación de suero en neuronas del hipocampo [143]. El BDNF también puede promover la supervivencia neuronal en el hipocampo bajo condiciones de defecto de insulina [144].

Evidencias recientes sugieren que el BDNF participa en la regulación de la plasticidad sináptica que surge de la actividad asociada con los procesos de aprendizaje y de memoria [145, 146]. Esta posibilidad es sustentada por varios hallazgos, entre los cuales podemos mencionar que la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP) causa aumentos en los niveles del ARNm del BDNF y de su receptor TrkB [147]. Se ha observado también que el BDNF es un mediador crítico de plasticidad dependiente de la experiencia en las áreas corticales visuales [148].

A parte de los conocidos efectos sobre las neuronas, estudios recientes han encontrado que el BDNF juega un importante papel en la regulación del desarrollo vascular y en la respuesta a las lesiones. Este factor se expresa de manera específica tanto durante el desarrollo como en la edad adulta [12]. Las células endoteliales de las arterias y capilares del corazón y de los músculos expresan BDNF y TrkB. La falta de BDNF tiene como resultado la disminución de los contactos entre las células endoteliales, y la apoptosis de las mismas. Este factor está implicado en la regulación de los niveles del VEGF en las células del neuroblastoma, indicando que las terapias dirigidas a BDNF/TrkB/PI3K, a las rutas de transducción de señal mTOR y/o a HIF-1 α tienen el potencial para inhibir la expresión del VEGF y limitar el crecimiento del neuroblastoma [125]. Por otra parte, el BDNF es capaz de inducir neoangiogénesis a través de las células endoteliales del músculo esquelético que expresan TrkB o por reclutamiento de subconjuntos específicos de células hematopoyéticas derivadas de la médula ósea TrkB+, proporcionando un soporte periendothelial para vasos recién formados [149]. La hipoxia crónica subletal, además de alterar la permeabilidad característica de la microvascularización cerebral, produce angiogénesis inducida por un aumento de la secreción de VEGF y BDNF por las células endoteliales y los astrocitos [150].

2.5. *BDNF y enfermedades del sistema nervioso central*

El BDNF ocupa una posición central en la patología molecular de un gran número de enfermedades cerebrales. El BDNF está implicado en la cascada de cambios electrofisiológicos y de comportamiento que subyacen al estado epiléptico [151]. La epileptogénesis en modelos animales pueden ser inhibida por la infusión de anticuerpos anti-BDNF o usando animales knockout para el BDNF [152, 153]. Los datos electrofisiológicos y de comportamiento demuestran también que la inhibición de la transducción del BDNF inhibe la sensibilización al dolor central [154]. Las enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer o el Parkinson muestran una reducción en la expresión del BDNF en el hipocampo o en la substantia nigra [24, 26]. Trastornos de comportamiento como la depresión, también muestran una disminución de los niveles de ARNm del BDNF [155].

2.6. *Factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I)*

El IGF-I es una proteína similar a la insulina [156] y es uno de los principales mediadores de la acción de la hormona de crecimiento [157]. El IGF-I es una proteína de cadena sencilla de 70 amino ácidos con tres puentes disulfuro intramoleculares y un peso molecular 7,649 KDa. Se sintetiza principalmente en el hígado (también en riñón) y en los tejidos diana, de una manera autocrina y paracrina. La mayor parte de todo el IGF-I sanguíneo se une a las proteínas transportadoras (BPs). Hay 6 proteínas de unión al IGF (IGF-BPs), lo que aumenta en gran medida la complejidad del sistema IGF [158]. Estos complejos de unión prolongan la vida media del IGF, regulan su distribución en los tejidos y facilitan o bloquean la unión a sus receptores en los tejidos diana [159]. El IGFBP-3 es la proteína más abundante de todas las que se unen al IGF (transportando alrededor del 80% del IGF). El transporte del IGF al sistema nervioso central era un punto controvertido hasta que Nishijima et al. [160], sugirieron que el transporte localizado del IGF a través de la barrera hematoencefálica venia posibilitado por el acoplamiento neurovascular que libera una serie de mensajeros que estimulan la acción de la metaloproteína-9, que lleva a la escisión de IGFBP-3, permitiendo el paso del IGF sérico al SNC a través de su interacción con el transportador endotelial de lipoproteínas relacionado con el receptor 1. Se trata pues de un proceso posibilitado por la actividad neuronal y la existencia de receptores específicos.

La expresión del IGF-I está restringida en el cerebro a regiones y periodos de desarrollo axonal, maduración dendrítica y sinaptogénesis [161, 162]. El IGF-I actúa principalmente a través de su receptor tirosin quinasa (IGF-1R), que está ampliamente distribuido en el cerebro. La unión de IGF-I a IGF-1R puede activar dos importantes rutas de señalización, las rutas PI3K/Akt y MAPK, estimulando el crecimiento y supervivencia de tipos celulares particulares [156]. El IGF-1R también se entrecruza con la ruta del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [163, 164], y esta interacción entre las rutas de señalización de EGFR y de IGF-1R puede ocurrir directamente por heterodimerización de los receptores, o indirectamente a través de las moléculas comunes de señalización reguladas a la baja [164]. Una variedad de ensayos in vitro e in vivo han demostrado que el IGF está involucrado en el desarrollo del sistema nervioso central, durante ambos periodos: prenatal y posnatal. El IGF es un factor de supervivencia para las neuronas sensoriales y motoras [159], actuando como un neuroprotector contra la excitotoxicidad y el estrés oxidativo [165, 166]. Este factor desempeña un papel protector contra la citotoxicidad, para los precursores de los oligodendrocitos [167], y para los oligodendrocitos maduros contra los efectos inducidos por la muerte causada por el factor de necrosis [168]. El IGF ejerce a su vez, efectos sobre la proliferación de los progenitores neurales y de los progenitores de los oligodendrocitos, recuperando así, células de un accidente cerebrovascular isquémico a través de la regeneración, y mejorando la proliferación de progenitores neurales endógenos en ratas [169]. El IGF promueve la sinaptogénesis y la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo [170] y modula la plasticidad cerebral a través del crecimiento de las neuritas, de la sinaptogénesis y de la liberación de neurotransmisores [171, 172].

El IGF es importante en el desarrollo de los vasos sanguíneos cerebrales, siendo un factor angiogénico conocido [14]). El IGF-I modula la formación de los vasos durante el desarrollo cerebral [13], modulando también la actividad angiogénica basal y reparando la disminución gradual de la densidad vascular que acompaña al envejecimiento cerebral [173]. La disminución de los niveles del IGF-I en suero inevitablemente se traduciría en la disminución de las capacidades angiogénicas de los cerebros en envejecimiento [174]; pero correspondientemente, los mismos autores afirman que el ejercicio físico promueve la angiogénesis mediada por el IGF-I, ejerciendo un papel neuroprotector y angiogénico. Algunos estudios demuestran que los efectos del ejercicio físico en el cerebro están mediados por IGF-I [175, 176], siendo el IGF-I un importante agente protector frente a la lesión

cerebral [177], isquemia y traumas [178], o cualquier otra patología que requiera la formación de nuevos vasos sanguíneos en el cerebro [179].

2.7. *IGF y enfermedades del sistema nervioso central*

La investigación de los niveles de IGF-I se centra específicamente en el envejecimiento y en las enfermedades neurodegenerativas [25], puesto que la edad se asocia con niveles bajos de IGF-I en suero en modelos animales [180] y también en seres humanos [181]. Una serie de patologías cerebrales, que van desde accidentes vasculares hasta la enfermedad del Alzheimer, muestran niveles de IGF-I alterados en suero, pero en este caso hay resultados controvertidos. Ciertas evidencias sugieren que el IGF-I podría ser de utilidad terapéutica en la enfermedad del Alzheimer [182] mientras que otros estudios muestran en cambio que la inhibición del IGF-I, también podría ser beneficioso en dicha enfermedad [183, 184]. Cada vez hay más evidencias que apoyan el concepto de que la enfermedad del Alzheimer es fundamentalmente una enfermedad metabólica con alteraciones sustanciales y progresivas en la utilización de la glucosa cerebral, y en la capacidad de respuesta a la insulina y a la estimulación de IGF [185].

También hay una relación entre este factor de crecimiento y el cáncer [186]. Los niveles altos de IGF-I circulante y la expresión de IGF-IR están asociados con un mayor riesgo de padecer varios tipos de cánceres comunes. Por ejemplo, en el mieloma múltiple, el IGF-IR es uno de los principales mediadores del crecimiento y de la supervivencia celular [187]. La señalización del IGF-IR es crucial para la transformación tumoral y para la supervivencia de las células malignas, por ello se están desarrollando estrategias terapéuticas dirigidas al desarrollo de antagonistas para el IGF-IR [188].

2.8. *Eritropoyetina (EPO)*

La eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína purificada en 1977 [189] y aislada por [190]. Inicialmente fue descrita como la principal reguladora de eritropoyesis, dado que inhibía la muerte celular programada de los eritrocitos y en consecuencia, permitía su maduración [191]; sin embargo, estudios recientes han demostrado que esta citoquina actúa en diferentes tejidos, incluyendo al sistema nervioso [192]. Si bien se produce en el hígado fetal y en los riñones adultos [193], la EPO y su receptor (EPOR) se han localizado en varias regiones del cerebro de los

mamíferos [194, 195], tanto en las neuronas, como en las células gliales y en las células endoteliales de los capilares del cerebro [196, 197, 192]. Además, la expresión de EPO y EPOR en el cerebro adulto se ve reforzada por la hipoxia [194], y por otros estímulos tales como la hipoglucemia, la insulina y la liberación del factor de crecimiento de la insulina (IGF). Las especies reactivas de oxígeno y la activación del factor inducible por hipoxia (HIF) también llevan a un aumento en la expresión de EPO [198, 199].

La EPO y el EPOR se detectan en el SNC durante el desarrollo fetal [197] y permanecen durante la edad adulta [194]. La expresión de EPOR en la etapa embrionaria sugiere un papel de la EPO en el desarrollo del cerebro y en el mantenimiento de los tejidos [200]. Además, se ha demostrado que la EPO es capaz de inducir diversas respuestas celulares, entre otras se ha descrito como un factor neuroprotector, neurogénico, neurotrófico, angiogénico, antiapoptótico y antiinflamatorio [19, 201].

El papel de EPO en la neuroprotección se ha demostrado a través de la infusión de EPOR soluble en animales sometidos a isquemia leve. La unión competitiva de EPO entre el EPOR endógeno y el soluble causó la muerte neuronal y deterioro de la capacidad de aprendizaje. Ello sugiere que el EPOR endógeno juega un papel crítico en el control de la función neuronal y por lo tanto, tiene un efecto neuroprotector [202]. En cultivo de neuronas, EPO induce neuroprotección a través de la inhibición de la apoptosis y reduciendo el daño en el ADN [203].

Las funciones neurotróficas fueron descritas en primer lugar por [204], tanto *in vitro* como *in vivo*. Los efectos neurotróficos descritos para la EPO incluyen, entre otros, la capacidad para estimular el crecimiento axonal, la formación de neuritas, el crecimiento de nuevas dendritas y la síntesis y liberación de neurotransmisores [205, 206].

Se ha propuesto también, una función neurogénica para EPO. Se ha demostrado que la producción de EPO inducida por hipoxia aparentemente actúa sobre las células madre neuronales en el prosencéfalo, sugiriendo un papel directo de esta citoquina en la neurogénesis [207]. La EPO también induce la expresión del gen de BDNF [208], que está estrechamente relacionado con la neurogénesis.

Además de sus efectos sobre las neuronas, la neuroprotección inducida por EPO puede atribuirse a una mejora en la vascularización cerebral, mediante la formación de nuevos vasos. Este efecto angiogénico se observó en diferentes

modelos experimentales, tales como en los arcos aórticos de rata [15] o en el endometrio de ratón [16]. Además, la EPO ayuda en la preservación de la integridad de la barrera hematoencefálica durante una lesión, probablemente restaurando la expresión de las proteínas de las uniones estrechas [209] y reduciendo la inflamación [210] y la expresión de los radicales libres [209].

Los efectos antiapoptóticos de EPO en las células neuronales requieren la activación combinada de rutas de señalización, que incluyen a STAT5, AKT y potencialmente a MAPK, de un modo similar al observado en las células hematopoyéticas [211].

La EPO puede activar las rutas antiinflamatorias y antiapoptóticas, ya sea por la interacción con su clásico receptor EPO-R [212] o por la diana molecular responsable de los efectos de EPO en la protección de los tejidos, el receptor común β (β cR) [213]. El β cR es un dominio de transducción de señal, que está también presente en el complejo del receptor para los factores estimulantes de las colonias de macrófagos y granulocitos, IL-3 e IL-5.

Finalmente, la EPO atenúa la inflamación mediante la reducción de los astrocitos reactivos y la activación de la microglía, y por la inhibición del reclutamiento de las células inmunes en el área lesionada. Por tanto, la EPO tiene un efecto antiinflamatorio que contribuye a sus efectos neuroprotectores directos.

2.9. EPO y enfermedades del sistema nervioso central

Varios estudios se han llevado a cabo para poner a prueba el potencial terapéutico de la EPO en varias enfermedades del SNC.

Diferentes estudios han encontrado que la EPO reducía la producción de mediadores de inflamación, lo que reduce los infartos en la isquemia cerebral [214] y la atenuación de las lesiones en la esclerosis múltiple [215]. Varios modelos animales de accidentes cerebrovasculares han mostrado que la administración de EPO además de reducir el tamaño del infarto [19], reduce del daño histológico y mejora el resultado funcional tras un accidente cerebrovascular experimental [214, 216]. La administración de EPO en modelos experimentales de lesiones cerebrales traumáticas y de la médula espinal, conduce a una recuperación morfológica, funcional y cognitiva [217], aumentando la neurogénesis en el giro dentado [218] y disminuyendo el edema cerebral [22]. La respuesta inflamatoria protege al cerebro y promueve la revascularización para acelerar la recuperación del flujo sanguíneo cerebral [219].

La EPO resultó ser neuroprotectora también en modelos de enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias. Se ha demostrado en un modelo animal de esclerosis múltiple que el tratamiento con EPO puede retrasar la aparición de la enfermedad y reducir su severidad mediante la administración profiláctica [215]. Por otro lado, la administración de EPO después de la aparición de los signos clínicos de la esclerosis múltiple disminuye el daño del tejido y la respuesta inflamatoria de la médula espinal, y también la permeabilidad de la barrera hematoencefálica [28]. El tratamiento con EPO puede contrarrestar los procesos degenerativos en la enfermedad del Parkinson y en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) por la inhibición de la apoptosis y la estimulación de la regeneración axonal [31]. Otras patologías como la esquizofrenia, la retinopatía o la epilepsia también mostraron mejorías después de la administración de EPO.

3. Enriquecimiento ambiental

El desarrollo postnatal del sistema nervioso central se completa en dos etapas, una genéticamente predeterminada y otra modulada por la experiencia ambiental [220, 221]. Después del nacimiento, la experiencia modula los programas de desarrollo de la arquitectura cortical y de la función [222, 223]. La experiencia media cambios tales como el aumento en el número y tamaño de sinapsis por neurona [224], el aumento de la actividad neuronal [225, 226], el aumento de la demanda metabólica [227, 228] y los cambios de la red vascular [224, 229, 230].

Las primeras aproximaciones a los efectos del ambiente sobre el desarrollo se remontan al siglo XIX con Lamarck y Darwin [231, 232]. Al final de siglo, tanto Cajal y Sherrington adelantaron los efectos del aprendizaje en la plasticidad sináptica [233, 234]. La mayoría de los cambios corticales inducidos por la experiencia se producen durante un periodo temprano de la plasticidad, definido como periodo crítico. Esta ventana de tiempo de la vida postnatal es específica para cada área cerebral, y después de esta reorganización mediada por la experiencia, las funciones sensoriales alcanzan su madurez [235, 236]. El cierre del periodo crítico se completa cuando las redes perineurales se forman alrededor de las neuronas [237].

El estudio de la modificación de la morfología del cerebro inducido por la experiencia se ha realizado mediante estudios de conducta llevados a cabo en un laboratorio, donde las condiciones ambientales se pueden modificar [238]. Desde

los primeros estudios sobre modificaciones ambientales, los experimentos se han realizado en dos direcciones opuestas, el enriquecimiento y la privación.

3.1. Privación sensorial

Aunque la influencia de la experiencia externa tiene lugar en todo el SNC, la mayoría de los estudios de los efectos de los aportes externos se han desarrollado en la corteza visual. El sistema visual tiene una organización jerárquica bien definida que facilita el estudio de sus estructuras a través de la interrupción de las rutas en diferentes etapas o la privación de los aportes utilizando cualquiera de las técnicas invasivas –inyección de tetrodotoxina [239, 148]; cirugía, como la sutura del párpado [240, 241], enucleación bilateral o unilateral [242], la eliminación de la retina [243] – o técnicas no invasivas, tales como la cría en oscuridad [245, 229, 52, 244], o el uso de lentes de contacto opacas [246]. La ausencia de la experiencia visual desde el nacimiento retrasa la maduración normal y mantiene a la corteza visual en un estado inmaduro [241, 247, 248]. En particular, las conexiones visuales no se consolidan, permaneciendo plásticas tras el cierre del periodo crítico fisiológico, y por tanto, la agudeza visual no se desarrolla [237].

Otro sistema sensorial ampliamente utilizado para estudiar los efectos del empobrecimiento ambiental es la corteza somatosensorial, especialmente la región de los “barriles” (barrels) que reciben información sensorial crucial para muchos roedores y felinos procedentes de las vibrisas o pelos del bigote de estos animales [249, 250]. Recortar dichos bigotes empobrece las aferencias sensorial de tal modo que se inducen modificaciones morfológicas y fisiológicas en dicha corteza, máxime cuando la manipulación se desarrolla durante el periodo crítico [251, 252, 253]. Los estudios sobre los efectos de la privación auditiva u olfatoria comparten efectos similares con el sistema visual o con el sistema somatosensorial [254]. Una característica común a toda privación sensorial es la plasticidad compensatoria intermodal que aumenta el rendimiento para los sentidos restantes cuando uno es privado [255, 256].

Probablemente el método más conocido para compensar la deprivación sensorial es por medio del enriquecimiento ambiental, también usado para compensar los efectos de muchas enfermedades cerebrales [257].

3.2. *Enriquecimiento sensorial*

Los primeros estudios sistemáticos sobre el enriquecimiento ambiental (EA) se pueden atribuir a Donald Hebb en 1947, el cual describió como las ratas cuidadas como animales de compañía, tenían un mejor rendimiento en las pruebas de resolución de problemas, que las ratas criadas en jaulas [258]. Su grupo de discípulos en Berkeley (Rosenzweig, Krech, Bennet y Diamond) definieron el concepto de enriquecimiento ambiental como la combinación de complejos inanimados, la estimulación social y visual y ejercicio físico. Todo ello ejerce una gran variedad de efectos a largo plazo a nivel neuroanatómico, neuroquímico y conductual en varias especies de animales. Desde sus primeros estudios, el enriquecimiento ambiental se ha aplicado utilizando jaulas más grandes que las estándar, llenas de juguetes de diferentes colores y formas (túneles, rampas, refugios, material para construir nidos, etc). Estos objetos y la colocación de los alimentos se cambian de manera periódica. Otro elemento que tiene una influencia sustancial, es la interacción social, jaulas más amplias permiten criar a un mayor número de animales que intercambian estímulos sociales. Otro elemento del enriquecimiento ambiental es el ejercicio físico, forzado o voluntario, que en roedores es comúnmente implementado por el libre acceso a una rueda de ejercicio o por una cinta de caminar [36, 37]. Aunque, algunos autores dudan si el ejercicio físico debería estar incluido, cabe decir que el ejercicio físico por si mismo induce importantes cambios en el cerebro, por ello, la mayoría de los paradigmas sobre el entorno enriquecido, empezando desde Hebb, han decidió incluirlo. Recientemente, se ha puesto también de manifiesto, que el ejercicio físico es requerido para recuperarse de los efectos de la privación visual [259]. Por el contrario, el papel del ejercicio físico se ha despreciado en los modelos cognitivos [24].

Por lo tanto, el enriquecimiento ambiental aumenta la estimulación sensorial, cognitiva, y motora, y promueve la activación, señalización y plasticidad neuronal en todas las áreas del cerebro. Un aumento en el estímulo somatosensorial o visual afecta principalmente a estas áreas, así como un aumento de la estimulación cognitiva afecta al hipocampo y la estimulación motora afecta a la corteza motora, estriado o cerebelo. No obstante, los efectos no son tan selectivos cuando el enriquecimiento produce efectos globales por todo el cerebro [38, 31, 257]. Estos autores usan el término “reserva cognitiva” para referirse al amplio espectro de mecanismos neuroprotectores contra las patologías neurodegenerativas y otras enfermedades cerebrales.

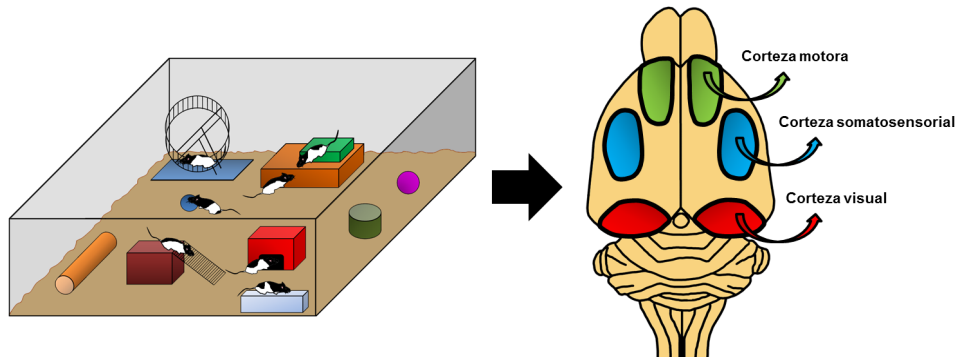


Fig 3.- Representación esquemática de una caja de enriquecimiento ambiental, de mayor tamaño que las estandar, con numerosos objetos de diversos colores y formas, donde conviven un número elevado de individuos. El gráfico de la derecha señala algunas de las áreas donde se pueden encontrar modificaciones debidas a la cría en estas condiciones.

La cría en ambientes enriquecidos induce efectos desde niveles celulares, moleculares o genéticos hasta niveles de comportamiento. Los estudios del grupo de Berkeley, demostraban que el enriquecimiento ambiental aumentaba el peso y el grosor cortical [260, 261], y estudios posteriores también describieron un aumento en la ramificación dendrítica y en su longitud, número de espinas dendríticas y en el tamaño de las sinapsis, sobre todo en algunas poblaciones neuronales [262, 263]. El enriquecimiento ambiental y el ejercicio físico tienen importantes efectos sobre la plasticidad de las conexiones neuronales, especialmente en la corteza visual ([34, 49]. El enriquecimiento ambiental también aumenta la neurogénesis en el hipocampo, mediada por VEGF [264]. Aunque, la mayoría de los estudios morfológicos se han llevado a cabo en la corteza visual, como se ha explicado anteriormente [265, 266], otras áreas sensoriales y no sensoriales experimentan cambios morfológicos importantes, así ocurre por ejemplo en la corteza auditiva [267], la corteza somatosensorial [268], el hipocampo [269], la amígdala [270] o los ganglios basales [271, 272]. No obstante, los efectos de criar en entornos complejos no se limitan solo a las neuronas. Los primeros estudios refirieron que la morfología astrocitaria cambiaba debido a la exposición a entornos enriquecidos [265, 273] y estudios posteriores mostraron un aumento en el tamaño y densidad de los astrocitos [274]. El enriquecimiento ambiental también aumenta la

densidad vascular [227, 52, 224] y la densidad oligodendroglial [274, 275]. Aparte de estos incrementos a nivel tisular, estudios recientes han descrito la aceleración del desarrollo del sistema visual como una consecuencia del enriquecimiento ambiental. La cría de animales en un entorno enriquecido induce la apertura temprana de los ojos y tiene efectos electrofisiológicos, tales como el desarrollo temprano de la agudeza visual [34].

La mayoría de estos cambios a nivel celular están en concordancia con los cambios en la expresión de genes involucrados en la plasticidad sináptica. El enriquecimiento ambiental aumenta los niveles de angioneurinas, tales como el factor de crecimiento nervioso (NGF) [48], el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) [49, 50], la neurotrofina-3 (NT-3) [51] y el VEGF que juega un papel clave en la señalización neuronal [52]. Al mismo tiempo, aumenta la expresión de las proteínas sinápticas e induce cambios en la expresión de las subunidades de los receptores NMDA y AMPA [276].

Por último, pero no menos importante, criar en entornos enriquecidos mejora el aprendizaje y la memoria [269, 277, 278], disminuye el deterioro cognitivo debido al envejecimiento [279, 280, 281], disminuye la ansiedad y aumenta la capacidad exploratoria [282]. En modelos experimentales, algunos autores han descrito como la exposición a entornos enriquecidos evita los efectos de criar en oscuridad, en la corteza visual de la rata [283]. Estudios recientes han destacado la importancia de la duración del enriquecimiento ambiental, dado que es relevante para la persistencia de sus efectos sobre el comportamiento [284].

3.3. Enriquecimiento ambiental y enfermedades del sistema nervioso central

Debido a los efectos beneficiosos del enriquecimiento ambiental sobre el desarrollo del cerebro, no es sorprendente que se haya postulado como una terapia, o al menos como una estrategia neuroprotectora para la mayoría de las enfermedades cerebrales [37, 38]. El concepto de “Reserva Cerebral Cognitiva” postulado por Nithianantharajah y Hannah ofrece un marco general para diversas estrategias neurorestauradoras en las enfermedades del SNC.

En los estudios realizados sobre las enfermedades neurodegenerativas, el entorno enriquecido ha demostrado ser una herramienta útil para evitar el deterioro cognitivo inducido no sólo por el envejecimiento normal, sino que también por la enfermedad de Alzheimer. Criar en ambientes complejos mejora las pruebas

cognitivas en modelos de ratones transgénico de la enfermedad del Alzheimer [285], reduce la deposición de β -amiloide [286] y aumenta la angiogénesis, facilitando la liberación de β -amiloide [287]. En la enfermedad de Huntington, el enriquecimiento ambiental mejora el déficit cognitivo en un modelo de ratón transgénico [42]. En la enfermedad de Parkinson, el enriquecimiento ambiental aumenta la resistencia al efecto neurotóxico del MPTP, fármaco inductor del Parkinson e induce una variedad de cambios en la expresión de genes en el estriado. Esto es compatible con los drásticos cambios morfológicos inducidos por el enriquecimiento ambiental en el estriado [41, 288]. Las enfermedades genéticas tales como el síndrome de Rett y el síndrome de Down han mejorado las respuestas motoras y de comportamiento cuando los modelos animales son criados en ambientes enriquecidos [288, 290, 291, 292].

Pero las mejoras del enriquecimiento ambiental no sólo están vinculadas a las enfermedades neurodegenerativas. En modelos de accidentes cerebrovasculares, las secuelas motoras de dichos accidentes cerebrovasculares disminuyen con el enriquecimiento ambiental [293].

Los estudios en modelos de traumatismo craneo-encefálico también han puesto de manifiesto los beneficios que proporciona criar en ambientes enriquecidos. Estos promueven la recuperación de la función cognitiva tras una lesión traumática [43]. También reduce el daño a la BHE inducido por una lesión quirúrgica [45] y disminuye la muerte apoptótica, neuronal además de mejora la vascularización en el mismo modelo [45]. Los estudios en humanos muestran también los beneficios de usar ambientes enriquecidos en la rehabilitación neurofisiológica [294].

Por último, el enriquecimiento ambiental incluso tiene efectos beneficiosos en los tumores. Se ha descrito recientemente que los ratones que viven en un ambiente enriquecido muestran un crecimiento tumoral reducido y una mayor remisión a través del eje BDNF/leptina [47].

3.4. VEGF y enriquecimiento ambiental

Varios estudios han indicado que el enriquecimiento ambiental (EA) aumenta la expresión de algunos factores tróficos, tales como el VEGF o el BDNF [48, 51, 52]. Sin embargo, pocos estudios han probado los efectos de combinar la infusión de VEGF y el EA [45]. Los pocos experimentos realizados han demostrado que la

combinación del VEGF y el EA tienen un efecto sinérgico más fuerte, comparado con la infusión del VEGF solo, tanto a nivel celular como a nivel tisular.

A pesar del aumento de la permeabilidad inducida por la administración del VEGF, la conservación de los tejidos fue mejor cuando la infusión del VEGF se combinó con el EA. Además, parece haber un aumento en las densidades vasculares y neuronales por la aplicación combinada de ambas estrategias [45]. No obstante, se necesitan investigaciones adicionales para evitar los efectos potencialmente negativos, tales como la modificación del periodo crítico [34] o los relacionados con los efectos secundarios del VEGF, como el edema [295].

3.5. *BDNF y enriquecimiento ambiental*

Numerosos estudios han informado que la exposición a un entorno enriquecido durante el desarrollo y en la edad adulta afecta a la expresión de las neurotrofinas, mediante el aumento en la expresión del NGF [48], del BDNF [49] y de la neurotrofina-3 [51] en áreas cerebrales, tales como el prosencéfalo basal, la corteza cerebral, el hipocampo y el cerebelo [296, 51]. Kuzumaki y colaboradores mostraron que un ambiente enriquecido estimula la diferenciación neuronal a partir de precursores en el giro dentado del hipocampo, aumentando la expresión del BDNF con una regulación sostenida de la cromatina en particular. La actividad física también afecta a los niveles de BDNF [297, 298, 299]. Otro estudio informó que la distribución diferencial de los niveles de neurotrofinas en el hipocampo dorsal y ventral puede verse afectado por el enriquecimiento ambiental, que aumenta los niveles de BDNF [300].

El enriquecimiento ambiental en ratones +/- para BDNF está dirigido por mecanismos distintos en machos y hembras, siendo en los ratones macho, donde el rescate del fenotipo emocional está relacionado con un aumento en la expresión del BDNF en el hipocampo [301]. Hay un estudio que demuestra como el ejercicio mejora el aprendizaje después de la neurodegeneración inducida en el hipocampo por la administración de ácido kainico lo que se asocia a un aumento de BDNF [302]. En algunos estudios, se ha observado que el ejercicio juega un papel relevante en la modulación de varios factores que inciden en la plasticidad del cerebro, aumentando los niveles de BDNF [299] y en la captación del factor de crecimiento similar a la insulina. Estos factores implican una mejor salud del

animal, una buena protección contra la muerte neuronal [303], y un aumento en la proliferación neuronal [304, 305].

3.6. IGF y enriquecimiento ambiental

Sobre el efecto del enriquecimiento ambiental en la expresión del IGF-I no hay muchos estudios pero si los hay en relación con el ejercicio habiéndose demostrado que el IGF-I media los efectos neuroprotectores debidos a él [303, 306]. El ejercicio aumenta la expresión del IGF en el hipocampo, estando involucrado en la plasticidad del hipocampo, en el aprendizaje y en la memoria [172, 299, 307].

Neutralizando el IGF-I circulante bloquea significativamente la eficacia del EA en la recuperación funcional de la lesión de la médula espinal, apoyando la idea de que el IGF-1 podría ser una posible ayuda terapéutica en la rehabilitación temprana después de una lesión de la médula espinal [306].

Un estudio reciente, ha demostrado que el tratamiento intracortical con IGF-I unido al EA, restablece la plasticidad neuronal en el sistema visual de ratas adultas [308]. Por tanto el IGF-I promueve la plasticidad en el sistema nervioso adulto, pudiendo ser una estrategia para reparar el cerebro en la vida adulta.

Los niveles basales de IGF-I juegan un papel clave en la mediación de los efectos del EA sobre el desarrollo de la retina a través de una acción que requiere el concurso de BDNF [309]. El BDNF está también implicado en las acciones del IGF-I que median los efectos del EA y que podrían ser ejecutados a través de la modulación del circuito inhibitorio intracortical y del desarrollo de las redes perineuronales [310]. Otros trabajo demuestra que los masajes tienen una influencia sobre el desarrollo del cerebro, particularmente sobre el desarrollo visual, y que estos efectos están mediados por el IGF-1 [311]. El EA ejerce efectos sobre el receptor del IGF-I, y se ha demostrado que regula a la alta al gen de dicho receptor en el hipocampo y en la corteza somatosensorial de la rata adulta [312].

3.7. EPO y enriquecimiento ambiental

En experimentos llevados a cabo para establecer los efectos de la administración de EPO en combinación con un ambiente enriquecido [313] observaron que el EA produce un aumento en la expresión del gen de EPO y de EPOR durante la hipoxia. Sin embargo, aún se desconoce si este paradigma podría mejorar los efectos beneficiosos obtenidos por la administración de EPO por sí sola.

4. Observaciones finales

La exposición de pacientes a ambientes enriquecidos juega un importante papel en la restauración del cerebro. Esto implica un aumento de la expresión de las angioglioneurinas que están involucradas en la mejoría observada en varias enfermedades.

Las neurotrofinas son una familia de proteínas que juegan un papel fundamental en la regulación de la función neuronal, plasticidad, desarrollo y supervivencia. Las neurotrofinas se caracterizaron originalmente como factores tróficos por sus efectos en la proliferación, diferenciación y supervivencia de neuronas, tanto durante el desarrollo como en la edad adulta. Más recientemente, se ha descrito su papel en la regulación sináptica y en la orientación de los conos de crecimiento axonales. Se han descrito también, las funciones tanto de las neurotrofinas como de sus receptores sobre las células no neuronales, tales como las células endoteliales, las células musculares lisas, las células inmunes y las células epiteliales. Evidencias sólidas sugieren que el BDNF participa en la regulación de la plasticidad sináptica que surge de la actividad asociada con los procesos de aprendizaje y memoria.

Mientras que la expresión del IGF-I está restringida en el cerebro a las regiones y periodos de crecimiento axonal, maduración dendrítica y sinaptogénesis, desempeñando un papel relevante en el desarrollo de los vasos sanguíneos cerebrales, como factor angiogénico. Algunas patologías cerebrales, como las apoplejías o la enfermedad de Alzheimer, muestran resultados controvertidos con niveles de IGF-I alterados.

Otras de las principales angioglioneurinas, la EPO, tiene un efecto antiinflamatorio que contribuye a su efecto neuroprotector directo. Pero una aplicación prolongada podría causar efectos secundarios serios debido a la estimulación de la eritropoyesis. Para este propósito, se han desarrollado citoquinas similares a EPO que carecen del potencial eritropoyético. Los efectos neuroprotectores de los derivados similares a EPO se han estudiado en modelos experimentales de isquemia cerebral y de lesión de la médula espinal [214, 217]. Se han probado los efectos neuroprotectores del VEGF en varios sistemas neuronales, incluyendo el sistema dopaminérgico. El VEGF juega un doble papel en diferentes patologías neurodegenerativas (esclerosis múltiple, enfermedad del Parkinson). Por ejemplo, en el modelo de encefalomiелitis experimental autoinmune (EAE) en ratas (remeda

Esclerosis Múltiple), por un lado la infusión en el estriado empeora la inflamación de la placa y por otro reduce la gravedad de la enfermedad.

La combinación de la administración de angioglioneurinas y del enriquecimiento ambiental podría ser una estrategia terapéutica prometedora para solucionar algunos trastornos cerebrales. Sin embargo, se necesitan investigaciones adicionales para establecer el patrón de sincronización óptimo con el fin de garantizar los máximos efectos sinérgicos, evitando al mismo tiempo los potenciales efectos secundarios de esta combinación.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo ha sido financado parcialmente por el Grupo de Investigación Consolidado LaNCE (IT 491/10) y el programa Saiotek del Gobierno Vasco y la UFI 11/32 (UPV-EHU)

5. Referencias

1. Zacchigna S, Lambrechts D, Carmeliet P. Neurovascular signalling defects in neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:169-181.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2336>
2. Lecrux C, Hamel E. The neurovascular unit in brain function and disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011 Sep; 203(1):47-59.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.2011.02256.x>
3. Argandoña EG, Bengoetxea H, Ortuzar N, Bulnes S, Rico-Barrio I, Lafuente JV. Vascular endothelial growth factor: adaptive changes in the neuroglialvascular unit. *Curr Neurovasc Res*. 2012 Feb; 9 (1):72-81.
• <http://dx.doi.org/10.2174/156720212799297119>
4. Lafuente JV, Ortuzar N, Bengoetxea H, Bulnes S, Argandoña EG. Vascular endothelial growth factor and other angiogenic factors: key molecules in brain development and restoration. *Int Rev Neurobiol*. 2012; 102:317-46
• <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-386986-9.00012-0>
5. Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays* 2004; 26:943-54.
• <http://dx.doi.org/10.1002/bies.20092>
6. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669-76.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nm0603-669>
7. Dvorak HF. Discovery of vascular permeability factor (VPF). *Exp Cell Res* 2006; 312:522-6.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.11.026>
8. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:11946-50.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.182296499>
9. Rosenstein JM, Krum JM. New roles for VEGF in nervous tissue-beyond blood vessels. *Exp Neurol* 2004; 187:246-53.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.01.022>
10. Storkebaum E, Lambrechts D, Dewerchin M, Moreno-Murciano MP, Appelmans S, Oh H, Van Damme P, Rutten B, Man WY, De Mol M, Wyns S, Manka D, Vermeulen K, Van Den Bosch L, Mertens N, Schmitz C, Robberecht W, Conway EM, Collen D, Moons L, Carmeliet P. Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. *Nat Neurosci* 2005; 8:85-92.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nn1360>
11. Bozzini S, Gambelli P, Boiocchi C, Schirinzi S, Falcone R, Buzzi P, Storti C, Falcone C. Coronary artery disease and depression: possible role of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene polymorphisms. *Int J Mol Med*. 2009 Dec; 24(6):813-8.
• <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.00000297>
12. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, Wang S, Ibañez CF, Rafii S, Hempstead BL. Brain-derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development* 2000; 127:4531-40.
13. Bar RS, Boes M, Dake BL, Booth BA, Henley SA, Sandra A. Insulin, insulin-like growth factors, and vascular endothelium. *Am J Med* 1988; 85:59-70.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90398-1](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(88)90398-1)
14. Dunn SE. Insulin-like growth factor I stimulates angiogenesis and the production of vascular endothelial growth factor. *Growth Horm IGF Res Suppl* 2000; A:S41-2.
15. Carlini RG, Reyes AA, Rothstein M. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis in vitro. *Kidney Int* 1995; 47:740-5.
• <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.113>
16. Yasuda Y, Masuda S, Chikuma M, Inoue K, Nagao M, Sasaki R. Estrogen-dependent production of erythropoietin in uterus and its implication in uterine angiogenesis. *J Biol Chem* 1998; 273:25381-87.
• <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.273.39.25381100>
Sopher BL, Thomas PS Jr, LaFevre-Bernt MA, Holm IE, Wilke SA, Ware CB, Jin LW, Libby RT, Ellerby LM, La Spada AR. Androgen receptor YAC transgenic mice recapitulate SBMA motor neuropathy and implicate VEGF164 in the motor neuron degeneration. *Neuron* 2004; 41:687-99.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00082-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00082-0)
17. Plate KH, Beck H, Danner S, Allegrini PR, Wiessner C. Cell type specific upregulation of vascular endothelial growth factor in an MCA-occlusion model of cerebral infarct. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:654-66.

- <http://dx.doi.org/10.1097/00005072-199906000-00010>
18. Mu D, Jiang X, Sheldon RA, Fox CK, Hamrick SE, Vexler ZS, Ferriero DM. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 alpha and induction of vascular endothelial growth factor in a rat neonatal stroke model. *Neurobiol Dis* 2003; 14:524-34.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2003.08.020>
19. Brines M, Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:484-94.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1687>
20. Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lane-rolle NC, Cerami C, Itri ML, Cerami A. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 97:10526-31.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.19.10526>
21. Skold MK, Risling M, Holmin S. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 2 activity in experimental brain contusions aggravates injury outcome and leads to early increased neuronal and glial degeneration. *Eur J Neurosci* 2006; 23:21-34.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04527.x>
22. Verdonck O, Lahrech H, Francony G, Carle O, Farion R, Van de LY, Remy C, Segebarth C, Payen JF. Erythropoietin protects from post-traumatic edema in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27:1369-76.
• <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600443>
23. Font MA, Arboix A, Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Aug;6(3):238-44
• <http://dx.doi.org/10.2174/157340310791658802>
24. Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramée GR, Johnson SA, Winslow JW. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron* 1991; 7:695-702.
24. Pietropaolo S, Feldon J, Alleva E, Cirulli F, Yee BK. The role of voluntary exercise in enriched rearing: a behavioral analysis. *Behav Neurosci* 2006; 120:787-803.
• <http://dx.doi.org/10.1037/0735-7044.120.4.787>
25. Busiguina S, Fernandez AM, Barrios V, Clark R, Tolbert DL, Berciano J, Torres-Aleman I. Neurodegeneration is associated to changes in serum insulin-like growth factors. *Neurobiol Dis* 2000; 7:657-65.
26. Howells DW, Porritt MJ, Wong JY, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, Donnan GF. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol* 2000; 166: 127-35.
• <http://dx.doi.org/10.1006/exnr.2000.7483>
27. Oosthuysen B, Moons L, Storkebaum E, Beck H, Nuyens D, Brusselmans K, Van Dorpe J, Hellings P, Gorselink M, Heymans S, Theilmeier G, Dewerchin M, Landenbach V, Vermeylen P, Raat H, Acker T, Vleminckx V, Van Den Bosch L, Cashman N, Fujisawas H, Drost MR, Sciot R, Bruyninckx F, Hicklin DJ, Ince C, Gressens P, Lupu F, Plate KH, Robberecht W, Herbert JM, Collen D, Carmeliet P. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2001; 28:131-8.
• <http://dx.doi.org/10.1038/88842>
28. Leist M, Ghezzi P, Grasso G, Bianchi R, Villa P, Fratelli M, Savino C, Bianchi M, Nielsen J, Gerwien J, Kallunki P, Larsen AK, Helboe L, Christensen S, Pedersen LO, Nielsen M, Torup L, Sager T, Sfacteria A, Erbayraktar S, Erbayraktar Z, Gokmen N, Yilmaz O, Cerami-Hand C, Xie QW, Coleman T, Cerami A, Brines M. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science* 2004; 305:239-42.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.1098313>
29. Yasuhara T, Shingo T, Muraoka K, Kameda M, Agari T, Wen Ji Y, Hayase H, Hamada H, Borlongan CV, Date I. Neurorescue effects of VEGF on rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2005; 1053:10-8.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2005.05.027>
30. Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci* 2005; 28:202-
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2005.02.001>
31. Grunfeld JF, Barhum Y, Blondheim N, Rabey JM, Melamed E, Offen D. Erythropoietin delays disease onset in an amyotrophic lateral sclerosis model. *Exp Neurol* 2007; 204:260-3.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.11.002>
32. Nation DA, Hong S, Jak AJ, Delano-Wood L, Mills PJ, Bondi MW, Dimsdale JE. Stress, exercise, and Alzheimer's disease: a neurovascular pathway. *Med Hypotheses*. 2011 Jun; 76(6):847-54.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2011.02.034>
33. Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol* 2009; 89:369-82.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.10.001>
- 34. Cancedda L, Putignano E, Sale A, Viegi A, Berardi N, Maffei L. Acceleration of visual system development by environmental enrichment. *J Neurosci* 2004; 24:4840-8.
 - <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0845-04.2004>
- 35. Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behaviour. *Behav Brain Res* 1996; 78:57-65.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00216-2](http://dx.doi.org/10.1016/0166-4328(95)00216-2)
- 36. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Rev Neurosci* 2000; 1:191-8.
 - <http://dx.doi.org/10.1038/35044558>
- 37. Will B, Galani R, Kelche C, Rosenzweig MR. Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990-2002). *Prog Neurobiol* 2004; 72:167-82.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.001>
- 38. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Rev Neurosci* 2006; 7:697-709.
 - <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1970>
- 39. Laviola G, Hannan AJ, Macri S, Solinas M, Jaber M. Effects of enriched environment on animal models of neurodegenerative diseased and psychiatric disorders. *Neurobiol Dis* 2008; 31:159-68.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2008.05.001>
- 40. Jankowsky JL, Melnikova T, Fadale DJ, Xu GM, Slunt HH, Gonzales V, Youkin SG, Borchelt DR, Savonenko AV. Environmental enrichment mitigates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005; 25:5217-24.
 - <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5080-04.2005>
- 41. Bezaud E, Dovero S, Belin D, Duconger S, Jackson-Lewis V, Przedborski S, Piazza PV, Gross CE, Jaber M. Enriched environment confers resistance to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and cocaine: involvement of dopamine transporter and trophic factors. *J Neurosci* 2003; 23:10999-1007.
- 42. Nithianantharajah J, Barkus C, Murphy M, Hannan AJ. Gene-environment interactions modulating cognitive function and molecular correlates of synaptic plasticity in Huntington's disease transgenic mice. *Neurobiol Dis* 2008; 29:490-504.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2007.11.006>
- 43. Hamm RJ, Temple MD, O'Dell DM, Pike BR, Lyeth BG. Exposure to environmental complexity promotes recovery of cognitive function after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1996; 13:41-7.
 - <http://dx.doi.org/10.1089/neu.1996.13.41>
- 44. Hoffman AN, Malena RR, Westergom BP, Luthra P, Cheng JP, Aslam HA, Zafonte RD, Kline AE. Environmental enrichment-mediated functional improvement after experimental traumatic brain injury is contingent on task-specific neurobehavioral experience. *Neurosci Lett* 2008; 431:226-30.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.11.042>
- 45. Ortúzar N, Rico-Barrio I, Bengoetxea H, Argandoña EG, Lafuente JV. VEGF reverts the cognitive impairment induced by a focal traumatic brain injury during the development of rats raised under environmental enrichment. *Behavioural Brain Research* 2013; 246:36-46.
- 46. Briones TL, Rogozinska M, Woods J. Environmental experience modulates ischemia-induced amyloidogenesis and enhances functional recovery. *Journal Neurotrauma* 2009; 26:613-25.
 - <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2008.0707>
- 47. Cao L, Liu X, Lin EJ, Wang C, Choi EY, Riban V, Lin B, During MJ. Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition. *Cell*. 2010; 142:52-64.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.05.029>
- 48. Pham TM, Winblad B, Granholm AC, Mohammed AH. Environmental influences on brain neurotrophins in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73:167-75.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00783-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00783-9)
- 49. Sale A, Putignano E, Cancedda L, Landi S, Cirulli F, Berardi N, et al. Enriched environment and acceleration of visual system development. *Neuropharmacology* 2004; 47:649-60.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.07.008>

50. Franklin TB, Murphy JA, Myers TL, Clarke DB, Currie RW. Enriched environment during adolescence changes brain-derived neurotrophic factor and TrkB levels in the rat visual system but does not offer neuroprotection to retinal ganglion cells following axotomy. *Brain Res* 2006; 1095:1-11.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.04.025>
51. Ickes BR, Pham TM, Sanders LA, Albeck DS, Mohammed AH, Granholm AC. Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. *Exp Neurol* 2000; 164:45-52.
• <http://dx.doi.org/10.1006/exnr.2000.7415>
52. Bengoetxea H, Argandoña EG, Lafuente JV. Effects of visual experience on vascular endothelial growth factor expression during the postnatal development of the rat visual cortex. *Cereb Cortex* 2008; 18:1630-39.
• <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhm190>
53. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219:983-5.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.6823562>
54. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161:851-8.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)92678-8](http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X(89)92678-8)
55. Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, Feder J, Dvorak HF. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res*. 1990 Mar 15; 50(6):1774-8.
56. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25:581-611.
• <http://dx.doi.org/10.1210/er.2003-0027>
57. Ruiz de Almodovar C1, Lambrechts D, Mazzone M, Carmeliet P. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol Rev* 2009; 89(2):607-48.
58. Bates DO, Cui TG, Doughty JM, Winkler M, Sugiono M, Shields JD, Peat D, Gillatt D, and Harper SJ. VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, is down-regulated in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 4123-4131.
59. Cui TG, Foster RR, Saleem M, Mathieson PW, Gillatt DA, Bates DO and Harper SJ. Differentiated human podocytes endogenously express an inhibitory isoform of vascular endothelial growth factor (VEGF165b) mRNA and protein. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F767-F773, Darwin C. On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life. London. Murray J. 1859.
60. Ladomery MR, Harper SJ, Bates DO. Alternative splicing in angiogenesis: the vascular endothelial growth factor para-digm. *Cancer Lett* 2007; 249: 133-142
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2006.08.015>
61. Nowak DG, Amin EM, Rennel ES, Hoareau-Aveilla C, Gammons M, Damodoran G, Hagiwara M, Harper SJ, Woolard J, Ladomery MR, Bates DO. Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) splicing from pro-angiogenic to anti-angiogenic isoforms: a novel therapeutic strategy for angiogenesis. *J Biol Chem* 2010; 285: 5532-5540
• <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.074930>
62. Woolard J, Wang WY, Bevan HS, Qiu Y, Morbidelli L, Pritchard-Jones RO, Cui TG, Sugiono M, Waite E, Perrin R, Foster R, Digby-Bell J, Shields JD, Whittles CE, Mushens RE, Gillatt DA, Ziche M, Harper SJ, Bates DO. VEGF165b, an inhibitory vascular endothelial growth factor splice variant: mechanism of action, in vivo effect on angiogenesis and endogenous protein expression. *Cancer Res* 2004; 64:7822-7835
• <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0934>
63. Rennel ES, Valey AH, Churchill AJ, Wheatley ER, Stewart L, Mather S, Bates DO, Harper SJ: VEGF(121)b, a new member of the VEGF(xxx)b family of VEGF-A splice isoforms, inhibits neovascularisation and tumour growth in vivo. *Br J Cancer* 2009; 101:1183-1193.
• <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605249>
64. Rennel ES, Hamdollah-Zadeh MA, Wheatley ER, Magnusson A, Schüler Y, Kelly SP, Finucane C, Ellison D, Cebe-Suarez S, Ballmer-Hofer K, Mather S, Stewart L, Bates DO, Harper SJ. Recombinant human VEGF165b protein is an effective anti-cancer agent in mice. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1883-1894
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.05.027>
65. Tayama M, Furuhashi T, Inafuku Y, Okita K, Nishidate T, Mizuguchi T, Kimura Y, Hirata K. Vascular endothelial growth factor 165b expression in stromal cells and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2011; 28;17(44):4867-74.

66. Ehlken C, Rennel ES, Michels D, Grundel B, Pielen A, Junker B, Stahl A, Hansen LL, Feltgen N, Agostini HT, Martin G. Levels of VEGF but not VEGF(165b) are increased in the vitreous of patients with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(2):298-303.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.040>
67. Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumor angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature* 1992; 359:845-8.
• <http://dx.doi.org/10.1038/359845a0>
68. Lafuente JV, Adan B, Alkiza K, Garibi J, Rossi M and Cruz-Sánchez FF Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor receptor-b (PDGFR-b) in human gliomas. *J Mol Neurosci*. 1999; 13 (1-2): 177-185
• <http://dx.doi.org/10.1385/JMN:13:1-2:177>
69. Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, Schoch H, Euler M, Petit E, Risau W. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularisation after cerebral ischemia. *Am J Pathol* 2000; 156:965-76.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64964-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64964-4)
70. Bulnes S, Lafuente JV. VEGF immunopositivity related to malignancy degree, proliferative activity and angiogenesis in ENU-induced gliomas. *J Mol Neurosci* 2007; 33:163-72.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-007-0061-0>
71. Ogunshola OO, Stewart WB, Mihalcik V, Solli T, Madri JA, Ment LR. Neuronal VEGF expression correlates with angiogenesis in postnatal developing rat brain. *Dev Brain Res* 2000; 119:139-53.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-3806\(99\)00125-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-3806(99)00125-X)
72. Xie K, Wei D, Shi Q, Huang S. Constitutive and inducible expression and regulation of vascular endothelial growth factor. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15:297-324.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.04.003>
73. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995; 376:62-6.
• <http://dx.doi.org/10.1038/376062a0>
74. Fong GH, Zhang L, Bryce DM, Peng J. Increased hemangioblast commitment, not vascular disorganization, is the primary defect in flt-1 knock-out mice. *Development* 1999; 126:3015-25.
75. Neufeld G, Cohen T, Shraga N, Lange T, Kessler O, Herzog Y. The neuropilins: multifunctional semaphoring and VEGF receptors that modulate axon guidance and angiogenesis. *Trend Cardiovas Med* 2002; 12:13-9.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S1050-1738\(01\)00140-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1050-1738(01)00140-2)
76. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998; 92:735-45.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81402-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81402-6)
77. Lafuente JV, Argando-a EG, Mitre B. VEGFR-2 expression in brain injury: its distribution related to brain-blood barrier markers. *J Neural Trans* 2006; 113:487-96.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-005-0407-0>
78. Argando-a EG, Bengoetxea H, Lafuente JV. Effects of intracortical administration and neutralisation of vascular endothelial growth factor in the developing brain. *Int J Neuroprot-Neuroregen* 2006; 3:45-52.
79. Wick A, Wick W, Waltenberger J, Weller M, Dichgans J, Schulz JB. Neuroprotection by hypoxic preconditioning requires sequential activation of vascular endothelial growth factor receptor and Akt. *J Neurosci* 2002; 22:6401-7.
80. Kaya D, Gursoy-Ozdemir Y, Yemisci M, Tuncer N, Aktan S, Dalkara T. VEGF protects brain against focal ischemia without increasing blood-brain barrier permeability when administered intracerebroventricularly. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25:1111-8.
• <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600109>
81. Moser KV and Humpel C. Vascular endothelial growth factor counteracts NMDA-induced cell death of adult cholinergic neurons in rat basal nucleus of Meynert. *Brain Res Bull* 2005; 65:125-31.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.12.005>
82. Louissaint A Jr, Raos S, Leventhal C, Goldman SA. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Nature* 2002; 13:945-60.
83. Rosenstein JM, Mani N, Khaibullina A, Krum JM. Neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor on organotypic cortical explants and primary cortical neurons. *J Neurosci* 2003; 23:11036-44.
84. Greenberg DA, Jin K. From angiogenesis to neuropathology. *Nature* 2005; 438:954-9.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nature04481>

85. Khaibullina AA, Rosenstein JM, Krum JM. Vascular endothelial growth factor promotes neurite maturation in primary CNS neuronal diseases. *Dev Brain Res* 2004; 148:59-68.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.devbrainres.2003.09.022>
86. Schoch HJ, Fisher S, Marti HH. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain* 2002; 125:2549-57.
• <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf257>
87. Nordal RA, Wong CS. Molecular targets in radiation-induced blood-brain barrier disruption. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:279-87.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.039>
88. Rabchevsky AG, Weinitz JM, Couplier M, Fages C, Tinel M, Junier MP. A role for transforming growth factor alpha as an inducer of astrogliosis. *J Neurosci* 1998; 18:10541-52.
89. Krum JM, Khaibullina A. Inhibition of endogenous VEGF impedes revascularization and astroglial proliferation: roles for VEGF in brain repair. *Exp Neurol* 2003; 181:241-57
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-4886\(03\)00039-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-4886(03)00039-6)
90. Krum JM, Mani N, Rosenstein JM. Angiogenic and astroglial responses to vascular endothelial growth factor administration in adult rat brain. *Neuroscience* 2002; 110:589-604.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00615-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00615-7)
91. Argaw AT, Asp L, Zhang J, Navrazhina K, Pham T, Mariani JN, Mahase S, Dutta DJ, Seto J, Kramer EG, Ferrara N, Sofroniew MV, John GR. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *J Clin Invest.* 2012 Jul 2;122(7):2454-68.
• <http://dx.doi.org/10.1172/JCI60842>
92. Nowacka MM, Obuchowicz E. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: A new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug Action. *Neuropeptides* 2012; 46 (1):1-10
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2011.05.005>
93. Hayashi T1, Abe K, Suzuki H, Itoyama Y. Rapid induction of vascular endothelial growth factor gene expression after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1997; 28(10):2039-44.
94. Lafuente JV, Bulnes S, Mitre B and Riese HH. Role of VEGF in an experimental model of cortical micro-necrosis. *Amino Acids.* 2002; 23 (1-3): 241-245
• <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-001-0135-1>
95. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Zhang R, Davies K, Powers C, Bruggen N, Chopp M. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest* 2000; 106:829-38.
• <http://dx.doi.org/10.1172/JCI9369>
96. Widenfalk J, Lipson A, Jubran M, Hofstetter C, Ebendal T, Cao Y, Olson L. Vascular endothelial growth factor improves functional outcome and decreases secondary degeneration in experimental spinal cord contusion injury. *Neuroscience* 2003; 120:951-60.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00399-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00399-3)
97. Choi UH, Ha Y, Huang X, Park SR, Chung J, Hyun DK, Park H, Park HC, Kim SW, Lee M. Hypoxia-inducible expression of vascular endothelial growth factor for treatment of spinal cord injury in a rat model. *J Neurosurg Spine* 2007; 7:54-60.
• <http://dx.doi.org/10.3171/SPI-07/07/054>
98. Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M, Del-Favero J, Desmet F, Marklund SL, Wyns S, Thijs V, Andersson J, van Marion I, Al-Chalabi A, Bornes S, Musson R, Hansen V, Beckman L, Adolfsson R, Pall HS, Prats H, Vermeire S, Rutgeerts P, Katayama S, Awata T, Leigh N, Lang-Lazdunski L, Dewerchin M, Shaw C, Moons L, Vlietinck R, Morrison KE, Robberecht W, Van Broeckhoven C, Collen D, Andersen PM, Carmeliet P. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nat Genet* 2003; 34:383-94.
99. Sathasivam S. VEGF and ALS. *Neurosci Res* 2008; 62:71-7.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2008.06.008>
101. Tarkowski E, Issa R, Sjogren M, Wallin A, Blennow K, Tarkowski A, Kumer P. Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF-beta in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2002; 23:237-43.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00285-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00285-8)
102. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol* 2006; 100:328-35.
• <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00966.2005>

103. Solerte SB, Ferrari E, Cuzzoni G, Locatelli E, Giustina A, Zamboni M, Schifino N, Rondanelli M, Gazzaruso C, Fioravanti M. Decreased release of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor in Alzheimer's disease: recovering effect with insulin and DHEA sulfate. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19:1-10.
• <http://dx.doi.org/10.1159/000080963>
104. Xiong N, Zhang Z, Huang J, Chen C, Zhang Z, Jia M, Xiong J, Liu X, Wang F, X, Liang Z, Sun S, Lin Z, Wang T. VEGF-expressing human umbilical cord mesenchymal stem cells, an improved therapy strategy for Parkinson's disease. *Gene Ther*. 2011 Apr;18(4):394-402
• <http://dx.doi.org/10.1038/gt.2010.152>
105. Carvalho JF, Blank M, Shoenfeld Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in autoimmune diseases. *J Clin Immunol* 2007; 27:246-56.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-007-9083-1>
106. Tan IL, Schijndel RA, Pouwels PJ, van Walderveen MA, Reichenbach JR, Manoliu RA, Barkhof F. MR venography of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:1039-42.
107. Kirk S, Frank JA, Karlik S. Angiogenesis in multiple sclerosis: is it good, bad or an epiphenomenon? *J Neurol Sci* 2004; 217:125-30.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2003.10.016>
108. Proesholdt MA, Jacobson S, Tresser N, Oldfield EH, Merrill MJ. Vascular endothelial growth factor is expressed in multiple sclerosis plaques and can induce inflammatory lesions in experimental allergic encephalomyelitis rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61:914-25.
109. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:677-736.
• <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
110. Korsching S, Thoenen H. Two-site enzyme immunoassay for nerve growth factor. *Methods Enzymology* 1987; 147:167-85.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879\(87\)47108-5](http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879(87)47108-5)
111. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19:289-317.
• <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001445>
112. Segal RA, Greenberg ME. Intracellular signaling pathways activated by neurotrophic factors. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19:463-69.
• <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.002335>
113. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22:295-318.
• <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.295>
114. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:24-32.
• <http://dx.doi.org/10.1038/35049004>
115. Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:1217-81.
• <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1217>
116. Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol* 2010; 25:237-58.
117. Hallböök F, Wilson K, Thorndyke M, Olinski RP. Formation and evolution of the chordate neurotrophin and Trk receptor genes. *Brain Behav Evol* 2006; 68:133-44.
• <http://dx.doi.org/10.1159/000094083>
118. Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* 2001; 294:1945-8.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.1065057>
119. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergent point for many signaling pathways. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:299-309.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1078>
120. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem* 2003; 72:609-42.
• <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629>
121. Nykjaer A, Lee R, Teng KK, Jansen P, Madsen P, Nielsen MS, Jacobsen C, Kliemann M, Schwarz E, Willnow TE, Hempstead BL, Petersen CM. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature* 2004; 427:843-8.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nature02319>
122. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10:381-91.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00092-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00092-1)

123. Bibel M, Barde YA. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev* 2000; 14:2919-37.
• <http://dx.doi.org/10.1017/gad.841400>
124. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:603-14.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1726>
125. Nakahashi T1, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN, Sun B. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Lett.* 2000 Mar 24;470(2):113-7.
125. Nakamura K, Martin KC, Jackson JK, Beppu K, Woo CW, Thiele CJ. Brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB induces vascular endothelial growth factor expression via hypoxia-inducible factor-1 in neuroblastoma cells. *Cancer Res* 2006; 66:4249-55.
• <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2789>
126. Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R, McCaffrey TA, Tessarollo L, Mahadeo D, Sharif S, Kaplan DR, Tsoulfas P, Parada L, et al. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. *Am J Pathol.* 1995 Aug; 147(2):309-24.
127. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle RL, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohlfeld R. 1999. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: A neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med* 189:865-870.
128. Hahn C, Islamian AP, Renz H, Nockher WA. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Apr;117(4):787-94.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1339>
129. Tessarollo L. Pleiotrophic functions of neurotrophins in development. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; 9:125-137
130. Nockher WA, Renz H. Neurotrophins in clinical diagnostics: pathophysiology and laboratory investigation. *Clin Chim Acta.* 2005 Feb;352(1-2):49-74.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.cccn.2004.10.002>
131. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1982; 1:549-53.
132. Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, Hofer M, Hengerer B, Masiakowski P, Thoenen H, Barde YA. Molecular cloning and expression of brain derived neurotrophic factor. *Nature* 1989; 341:149-52.
• <http://dx.doi.org/10.1038/341149a0>
133. Maisonpierre PC, Bellucio L, Friedman B, Alderson RF, Wiegand SJ, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: Parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron* 1990; 5:501-9.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90089-X](http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273(90)90089-X)
134. Friedman WJ, Olson L, Persson H. Cells that express brain-derived neurotrophic factor mRNA in the developing postnatal rat brain. *Eur J Neurosci* 1991; 3:688-97.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.1991.tb00854.x>
135. Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramée GR, Johnson SA, Winslow JW. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron* 1991; 7:695-702.
136. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990; 9:2459-64.
137. Piriz J, Muller A, Trejo JL, Torres-Aleman I. IGF-I and the aging mammalian brain. *Exp Gerontol* 2010; doi:10.1016/j.exger.2010.08.022.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2010.08.022>
138. Wetmore C, Ernfors P, Persson H, Olson L. Localization of brain derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridization. *Exp Neurol* 1990; 109:141-52.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886\(90\)90068-4](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886(90)90068-4)
139. Kirschenbaum B, Goldman SA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival of neurons arising from the adult rat forebrain subependymal zone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:210-4.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.1.210>
140. Wu D, Pardridge WM. Neuroprotection with noninvasive neurotrophin delivery to the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:254-9.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.1.254>

141. Schäbitz WR, Sommer C, Zoder W, Kiessling M, Schwaninger M, Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000; 31:2212-7.
• <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.9.2212>
142. Almeida RD, Manadas BJ, Melo CV, Gomes JR, Mendes CS, Grãos MM, Carvalho RF, Carvalho AP, Duarte CB. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways. *Cell Death Differ* 2005; 12:1329-43.
143. Zheng WH, Quirion R. Comparative signaling pathways of insulin-like growth factor-1 and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons and the role of the PI3 kinase pathway in cell survival. *J Neurochem* 2004; 89:844-52.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02350.x>
144. Johnson-Farley NN, Patel K, Kim D, Cowen DS. Interaction of FGF-2 with IGF-I and BDNF in stimulating Akt, ERK, and neuronal survival in hippocampal cultures. *Brain Res* 2007; 1154:40-9.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2007.04.026>
145. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, Teng KK, Yung WH, Hempstead BL, Lu B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* 2004; 306:487-91.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.1100135>
147. Nagappan G, Lu B. Activity-dependent modulation of the BDNF receptor TrkB: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 2005; 28:464-71.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2005.07.003>
148. Caleo M, Maffei L. Neurotrophins and plasticity in the visual cortex. *Neuroscientist* 2002; 8:52-61.
• <http://dx.doi.org/10.1177/107385840200800110>
149. Kermani P, Rafii D, Jin DK, Whitlock P, Schaffer W, Chiang A, Vincent L, Friedrich M, Shido Keyvani K, Sachser N, Witte OW, Paulus W. Gene expression profiling in the intact and injured brain following environmental enrichment. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63:598-609.
150. Kim H, Li Q, Hempstead BL, Madri JA. Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brain-derived endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279:33538-46.
• <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M404115200>
151. Lindvall O, Kokaia Z, Bengzon J, Elmer E, Kokaia M. Neurotrophins and brain insults. *Trends Neurosci* 1994; 17:490-6.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236\(94\)90139-2](http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236(94)90139-2)
152. Kokaia M, Ernfors P, Kokaia Z, Elmer E, Jaenisch R, Lindvall O. Suppressed epileptogenesis in BDNF mutant mice. *Exp Neurol* 1995; 133:215-24.
• <http://dx.doi.org/10.1006/exnr.1995.1024>
153. Binder DK, Routbort MJ, Ryan TE, Yancopoulos GD, McNamara JO. Selective inhibition of kindling development by intraventricular administration of TrkB receptor body. 1999 *J Neurosci* 19:1424-36.
154. Pezet S, Malcangio M, Lever IJ, Perkinson MS, Thompson SW, Williams RJ, McMahon SB. Noxious stimulation induces Trk receptor and downstream ERK phosphorylation in spinal dorsal horn. *Mol Cell Neurosci* 2002; 21:684-95.
• <http://dx.doi.org/10.1006/mcne.2002.1205>
155. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995; 15:1768-77.
156. Rinderknecht E, Humbel R. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor 1 and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978;253:2769-2776
157. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10:68-91.
• <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-10-1-68>
158. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16:3-34.
159. Russo VC, Gluckman P, Feldman EL, Werther GA. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in the brain. *Endocr Rev* 2005; 26:916-43.
• <http://dx.doi.org/10.1210/er.2004-0024>
160. Nishijima T, Piriz J, Duflot S, Fernandez AM, Gaitan G, Gomez-Pinedo U, Verdugo JM, Leroy F, Soya H, Nu-ez A, Torres-Aleman I. Neuronal activity drives localized blood-brain barrier transport of serum insulin-like growth factor-I into the CNS. *Neuron* 2010; 67:834-46.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.007>

161. Bondy CA. Transient IGF-I gene expression during the maturation of functionally related central projection neurons. *J Neurosci* 1991; 11:3442-55.
162. Bondy C, Werner H, Roberts CT Jr, LeRoith D. Cellular pattern of type-I insulin-like growth factor receptor gene expression during maturation of the rat brain: comparison with insulin-like growth factor I and II. *Neuroscience* 1992; 46:909-23.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90193-6](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(92)90193-6)
163. Wheeler DL, Dunn EF, Harari PM. Understanding resistance to EGFR inhibitors-impact on future treatment strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol* 2010; 493-507
164. van der Veeken J, Oliveira S, Schifferers RM, Storm G, van Bergen En Henegouwen PM, Roovers RC. Crosstalk between epidermal growth factor receptor- and insulin-like growth factor-1 receptor signaling: implications for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009 Sep;9(6):748-60.
165. Ernfors P, Wetmore C, Olson L, Persson H. Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the nerve growth factor family. *Neuron* 1990; 5:511-26.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90090-3](http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273(90)90090-3)
165. Heck S, Lezoualc'h F, Engert S, Behl C. Insulin-like growth factor-1-mediated neuroprotection against oxidative stress is associated with activation of nuclear factor kappaB. *J Biol Chem* 1999; 274:9828-35.
• <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.274.14.9828>
166. Vincent AM, Mobley BC, Hiller A, Feldman EL. IGF-I prevents glutamate-induced motor neuron programmed cell death. *Neurobiol Dis* 2004; 16:407-16.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2004.03.001>
167. Ness JK, Scaduto RC Jr, Wood TL. IGF-I prevents glutamate-mediated bax translocation and cytochrome C release in O4 oligodendrocyte progenitors. *Glia* 2004; 46:183-94.
• <http://dx.doi.org/10.1002/glia.10360>
168. Mason JL, Jones JJ, Taniike M, Morell P, Suzuki K, Matsushima GK. Mature oligodendrocyte apoptosis precedes IGF-1 production and oligodendrocyte progenitor accumulation and differentiation during demyelination/remyelination. *J Neurosci Res* 2000; 61:251-262.
• [http://dx.doi.org/10.1002/1097-4547\(20000801\)61:3<251::AID-JNR3>3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/1097-4547(20000801)61:3<251::AID-JNR3>3.0.CO;2-W)
169. Dempsey RJ, Sailor KA, Bowen KK, Tureyen K, Vemuganti R. Stroke induced progenitor cell proliferation in adult spontaneously hypertensive rat brain: effect of exogenous IGF-1 and GDNF. *J Neurochem* 2003; 87:586-97.
• <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02022.x>
170. O'Kusky JR, Ye P, D'Ercole AJ. Insulin-like growth factor-I promotes neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampal dentate gyrus during postnatal development. *J Neurosci* 2000; 20:8435-42.
171. Torres-Aleman I. Insulin-like growth factors as mediators of functional plasticity in the adult brain. *Horm Metab Res* 1999; 31:114-19.
• <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-978707>
172. Aberg ND, Brywe KG, Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulinlike growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. *Scientific World Journal* 2006; 6: 53-80.
• <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2006.22>
173. Sonntag WE, Lynch CD, Cooney PT, Hutchins PM. Decreases in cerebral microvasculature with age are associated with the decline in growth hormone and insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1997; 138:3515-20.
174. Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *PNAS* 2004; 101:9833-38.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0400337101>
175. Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 2000; 20:2926-33.
176. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21:1628-34.
178. Chavez JC, LaManna JC. Activation of hypoxia-inducible factor-1 in the rat cerebral cortex after transient global ischemia: potential role of insulin-like growth factor-I. *J Neurosci* 2002; 22:8922-31.
179. Plate KH. Mechanisms of angiogenesis in the brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:313-20.
• <http://dx.doi.org/10.1097/00005072-199904000-00001>

180. Breese CR, Ingram RL, Sonntag WE. Influence of age and long-term dietary restriction on plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF-1 gene expression, and IGF-1 binding proteins. *J Gerontol* 1991; 46:B180-7.
• <http://dx.doi.org/10.1093/geronj/46.5.B180>
181. Leifke E, Gorenovi V, Wichers C, Von Zur Mühlen A, Von Büren E, Brabant G. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol* 2000; 53:689-95.
• <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01159.x>
182. Carro E, Trejo JL, Gomez-Isla T, LeRoith D, Torres-Aleman I. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-beta levels. *Nat Med* 2002; 8:1390-7.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nm1202-793>
183. Cohen E, Paulsson JF, Blinder P, Burstyn-Cohen T, Du D, Estepa G, Adame A, Pham HM, Holzenberger M, Kelly JW, Masliah E, Dillin A. Reduced IGF-1 signaling delays age-associated proteotoxicity in mice. *Cell* 2009; 139:1157-69.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.014>
184. Killick R, Scales G, Leroy K, Causevic M, Hooper C, Irvine EE, Choudhury AI, Drinkwater L, Kerr F, Al-Qassab H, Stephenson J, Yilmaz Z, Giese KP, Brion JP, Withers DJ, Lovestone S. Deletion of *Irs2* reduces amyloid deposition and rescues behavioural deficits in APP transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386:257-62.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.06.032>
185. de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2012 Jan;9(1):35-66.
• <http://dx.doi.org/10.2174/156720512799015037>
186. LeRoith D, Roberts Jr CT. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003; 195:127-37.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3835\(03\)00159-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3835(03)00159-9)
187. Jernberg-Wiklund H, Nilsson K. Targeting the IGF-1R signaling and mechanisms for epigenetic gene silencing in human multiple myeloma. *Ups J Med Sci*. 2012 May;117(2):166-77
• <http://dx.doi.org/10.3109/03009734.2012.659293>
188. Tao Y, Pinzi V, Bourhis J, Deutsch E. Mechanisms of disease: signaling of the insulin-like growth factor 1 receptor pathway-therapeutic perspectives in cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:591-602.
• <http://dx.doi.org/10.1038/ncponco934>
189. Myake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252:5558-64.
190. Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, Chen KK, Fox GM, Martin F, Stabinsky Z. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:7580-4.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.82.22.7580>
191. Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol* 2007; 78:183-205.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00818.x>
192. Nagai A, Nakagawa E, Choi HB, Hatori K, Kobayashi S, Kim SU. Erythropoietin and erythropoietin receptors in human CNS neurons, astrocytes, microglia, and oligodendrocytes grown in culture. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 2001; 60:386-92.
193. Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992; 72:449-89.
194. Marti HH, Wenger RH, Rivas LA, Straumann U, Digicaylioglu M, Henn V, Yonekawa Y, Bauer C, Gassmann M. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci* 1996; 8:666-76.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.1996.tb01252.x>
195. Harrigan MR, Ennis SR, Sullivan SE, Keep RF. Effects of intraventricular infusion of vascular endothelial growth factor on cerebral blood flow, edema and infarct volume. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145:49-53.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-002-1035-1>
196. Digicaylioglu M, Bichet S, Marti HH, Wenger RH, Rivas LA, Bauer C, Gassmann M. Localization of specific erythropoietin binding sites in defined area of the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:3717-20.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.9.3717>
197. Juul SE, Anderson DK, Li Y, Christensen RD. Erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human central nervous system. *Pediatr Res* 1998; 43:40-9.

- <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199801000-00007>
- 198. Masuda S, Chikuma M, Sasaki R. Insulin-like growth factors and insulin stimulates erythropoietin production in primary cultures astrocytes. *Brain Res* 1997; 746:63-70.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)01186-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(96)01186-9)
- 199. Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, Mathieu CE, Simon MC, Schumacker PT. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:11715-20.
 - <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.20.11715>
- 200. Noguchi CT, Asavaritikrai P, Teng R, Jia Y. Role of erythropoietin in the brain. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64:159-71.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.03.001>
- 201. Rabie T, Marti HH. Brain protection by erythropoietin: a manifold task. *Physiol* 2008; 23:263-74.
 - <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00016.2008>
- 202. Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, Masuda S, Morishita E, Nagao M, Sasaki R. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:4635-40.
 - <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.8.4635>
- 203. Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappaB signalling cascades. *Nature* 2001; 412:641-47.
 - <http://dx.doi.org/10.1038/35088074>
- 204. Konishi Y, Chui DH, Hirose H, Kunishita T, Tabira T. Trophic effect of erythropoietin and other haematopoietic factors on central cholinergic neurons in vitro and in vivo. *Brain Res* 1993; 609:29-35.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90850-M](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(93)90850-M)
- 205. Yamamoto M, Koshimura K, Kawaguchi M, Sohmiya M, Murakami Y, Kato Y. Stimulating effect of erythropoietin on the release of dopamine and acetylcholine from the rat brain slice. *Neurosci Lett* 2000; 292:131-33.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01441-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01441-5)
- 206. Weber A, Maier RF, Hoffmann U, Grips M, Hoppenz M, Aktas AG, Heinemann U, Obiaden M, Schuchmann S. Erythropoietin improves synaptic transmission during and following ischemia in rat hippocampal slice cultures. *Brain Res* 2002; 958:305-11.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03604-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03604-1)
- 207. Shingo T, Sorokan ST, Shimazaki T, Weiss S. Erythropoietin regulates in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J Neurosci* 2001; 9733-43.
- 208. Viviani B, Bartesaghi S, Corsini E, Villa P, Ghezzi P, Garau A, Galli CL, Marinovich M. Erythropoietin protects primary hippocampal neurons increasing the expression of brain-derived neurotrophic factor. *J Neurochem* 2005; 93:412-43.
 - <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03033.x>
- 209. Li Y, Lu ZY, Ogle M, Wei L. Erythropoietin prevents blood-brain barrier damage induced by focal cerebral ischemia in mice. *Neurochem Res* 2007; 32:2132-41.
 - <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-007-9387-9>
- 210. Chen G, Shi JX, Hang CH, Xie W, Liu J, Liu X. Inhibitory effect on cerebral inflammatory agents that accompany traumatic brain injury in a rat model: a potential neuroprotective mechanism of recombinant human erythropoietin (rhEPO). *Neurosci Lett* 2007; 425:177-82.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.08.022>
- 211. Um M, Lodish HF. Antiapoptotic effects of erythropoietin in differentiated neuroblastoma SH-SY5Y cells require activation of both the STAT5 and AKT signaling pathways. *J Biol Chem* 2006; 281(9):5648-56.
- 212. Chateavieux S, Grigorakaki C, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. *Biochem Pharmacol*. 2011 Nov 15;82(10):1291-303
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2011.06.045>
- 213. Brines M, Grasso G, Fiordaliso F, Sfacteria A, Ghezzi P, Fratelli M, Latini R, Xie QW, Smart J, Su-Rick CJ, Pobre E, Diaz D, Gomez D, Hand C, Coleman T, Cerami A. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Oct 12;101(41):14907-12
 - <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0406491101>
- 214. Villa P, Bigini P, Mennini T, Agnello D, Laragione T, Cagnotto A, Viviani B, Marinovich M, Cerami A, Coleman TR, Brines M; Ghezzi P. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *J Exp Med* 2003; 198:971-5.
 - <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20021067>

215. Agnello D, Bigini P, Villa P, Mennini T, Cerami A, Brines ML, Ghezzi P. Erythropoietin exerts anti-inflammatory effect on the CNS in a model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res* 2002; 952:128-34.
216. Wang Y, Zhang ZG, Rhodes K, Renzi M, Zhang RL, Kapke A, Lu M, Pool C, Heavner G, Choop M. Post-ischemic treatment with erythropoietin or carbamylated erythropoietin reduces infarction and improves neurological outcome in a rat model of focal cerebral ischemia. *Br J Pharmacol* 2007; 151:1377-84.
• <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707285>
217. Yatsiv I, Grigoriadis N, Simeonidou C, Stahel PF, Schmidt OI, Alexandrovitch AG, Tsender J, Shohami E. Erythropoietin is neuroprotective, improves functional recovery, and reduces neuronal apoptosis and inflammation in a rodent model of experimental closed head injury. *FASEB J* 2005; 19:1701-03.
218. Lu D, Mahmood A, Qu C, Goussev A, Schallert T, Choop P. Erythropoietin enhances neurogenesis and restores spatial memory in rats after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2005; 22:1011-17.
• <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2005.22.1011>
219. Xu F, Yu ZY, Ding L, Zheng SY. Experimental studies of erythropoietin protection following traumatic brain injury in rats. *Exp Ther Med*. 2012 Dec;4(6):977-982.
220. Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26:81-104.
• <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.043002.094919>
221. Spires TL, Hannan AJ. Nature, nurture and neurology: gene-environment interactions in neurodegenerative disease. FEBS Anniversary Prize Lecture delivered on 27 June 2004 at the 29th FEBS Congress in Warsaw. *FEBS J* 2005; 272:2347-61.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04677.x>
222. Katz LC, Shatz CJ. Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 1996; 274:1133-8.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.274.5290.1133>
223. Hensch TK. Critical period regulation. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27:549-79.
• <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144327>
225. Gilbert CD. Adult cortical dynamics. *Physiol Rev* 1998; 78:467-85.
226. Yao H, Dan Y. Synaptic learning rules, cortical circuits, and visual function. *Neuroscientist* 2005; 11:206-16.
• <http://dx.doi.org/10.1177/1073858404272404>
227. Black JE, Sirevaag AM, Greenough WT. Complex experience promotes capillary formation in young rat visual cortex. *Neurosci Lett* 1987; 83:351-5.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90113-3](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(87)90113-3)
228. Harrison RV, Harel N, Panesar J, Mount RJ. Blood capillary distribution correlates with hemodynamic-based functional imaging in cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2002; 12:225-33.
• <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/12.3.225>
229. Argandoña EG, Lafuente JV. Effects of dark-rearing on the vascularization of the developmental rat visual cortex. *Brain Res* 1996; 732:43-51.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00485-4](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(96)00485-4)
230. Tieman SB, Mollers S, Tieman DG, White J. The blood supply of the cat's visual cortex and its postnatal development. *Brain Res* 2004; 998:100-12.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2003.11.023>
231. Lamarck JB. Recherches sur l'organisation des corps vivants. 1808.
232. Darwin C. On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life. London. Murray J. 1859.
233. Cajal SRy. Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux: chez l'homme et chez les vertébrés. 1894.
234. Foster MSCS. A textbook of Physiology, Part Three: The Central Nervous System. MacMillan & Co. Ltd., London. 1897.
235. Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L. Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10:138-45.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)00047-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388(99)00047-1)
236. Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature Rev Neurosci* 2005; 6:877-88.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1787>
237. Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW, Maffei L. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science* 2002; 298:1248-51.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.1072699>
238. Markham JA, Greenough WT. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron glia Biol* 2004; 1:351-63.

- <http://dx.doi.org/10.1017/S1740925X05000219>
- 239. Riccio RV, Matthews MA. The effect of intraocular injection of tetrodotoxin on fast axonal transport of [³H]proline- and [³H]fucose-labeled materials in the developing rat optic nerve. *Neuroscience* 1985; 16:1027-39.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(85\)90113-7](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(85)90113-7)
- 240. Fifkova E. The effect of unilateral deprivation on visual centers in rats. *J Comp Neurol* 1970; 140:431-8.
 - <http://dx.doi.org/10.1002/cne.901400404>
- 241. Fagiolini M, Pizzorusso T, Berardi N, Domenici L, Maffei L. Functional postnatal development of the rat primary visual cortex and the role of visual experience: dark rearing and monocular deprivation. *Vision Res* 1994; 34:709-20.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)90210-0](http://dx.doi.org/10.1016/0042-6989(94)90210-0)
- 242. Bedi KS. The combined effects of unilateral enucleation and rearing in a 'dim' red light on synapse-to-neuron ratios in the rat visual cortex. *J Anat* 1989; 167:71-84.
- 243. Dehay C, Horsburgh G, Berland M, Killackey H, Kennedy H. Maturation and connectivity of the visual cortex in monkey is altered by prenatal removal of retinal input. *Nature* 1989; 337:265-7.
 - <http://dx.doi.org/10.1038/337265a0>
- 244. Cragg BG. Changes in visual cortex on first exposure of rats to light. Effect on synaptic dimensions. *Nature* 1967; 215:251-3.
 - <http://dx.doi.org/10.1038/215251a0>
- 244. Sirevaag AM, Black JE, Shafron D, Greenough WT. Direct evidence that complex experience increases capillary branching and surface area in visual cortex of young rats. *Brain Res* 1988; 471:299-304.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/0165-3806\(88\)90107-1](http://dx.doi.org/10.1016/0165-3806(88)90107-1)
- 245. Borges S, Berry M. The effects of dark rearing on the development of the visual cortex of the rat. *J Comp Neurol* 1978; 180:277-300.
 - <http://dx.doi.org/10.1002/cne.901800207>
- 246. Mower GD. The effect of dark rearing on the time course of the critical period in cat visual cortex. *Dev Brain Res*. 1991; 5:815-8.
 - 247. Argandoña EG, Rossi ML, Lafuente JV. Visual deprivation effects on the s100beta positive astrocytic population in the developing rat visual cortex: a quantitative study. *Dev Brain Res* 2003; 141:63-9.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-3806\(02\)00643-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-3806(02)00643-0)
- 248. Gianfranceschi L, Siciliano R, Walls J, Morales B, Kirkwood A, Huang ZJ, Tonegawa S, Maffei L. Visual cortex is rescued from the effects of dark rearing by overexpression of BDNF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:12486-91.
 - <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1934836100>
- 249. Fox K. Anatomical pathways and molecular mechanisms for plasticity in the barrel cortex. *Neuroscience* 2002; 111:799-814.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00027-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00027-1)
- 250. Briner A, De Roo M, Dayer A, Muller D, Kiss JZ, Vutskits L. Bilateral whisker trimming during early postnatal life impairs dendritic spine development in the mouse somatosensory barrel cortex. *J Comp Neurol* 2010; 518:1711-23.
 - <http://dx.doi.org/10.1002/cne.22297>
- 251. Shoyket M, Land PW, Simons DJ. Whisker trimming begun at birth or on postnatal day 12 affects excitatory and inhibitory receptive fields of layer IV barrel neurons. *J Neurophysiol* 2005; 94:3987-95.
 - <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00569.2005>
- 252. Foeller E, Celikel T, Feldman DE. Inhibitory sharpening of receptive fields contributes to whisker map plasticity in rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 2005; 94:4387-400.
 - <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00553.2005>
- 253. Lee SH, Land PW, Simons DJ. Layer- and cell-type-specific effects of neonatal whisker-trimming in adult rat barrel cortex. *J Neurophysiol* 2007; 97:4380-5.
 - <http://dx.doi.org/10.1152/jn.01217.2006>
- 254. Kral A, Eggermont JJ. What's to lose and what's to learn: development under auditory deprivation, cochlear implants and limits of cortical plasticity. *Brain Res Rev* 2007; 56:259-69.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.021>
- 255. Rauschecker JP. Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends Neurosci* 1995; 18:36-43.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93948-W](http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236(95)93948-W)
- 256. Merabet LB, Pascual-Leone A. Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nature Rev Neurosci* 2010; 11:44-52.
 - <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2758>

257. Bengoetxea H, Ortúzar N, Rico-Barrio I, Lafuente JV, Argandoña EG. Neither environmental enrichment nor physical exercise alone is enough to recover astrocytic population from dark-rearing. Synergy is required. *Front Cell Neurosci*, 2013; 7 (170): 1-10 (2013)
258. Hebb DO. The effects of early experience on problem solving at maturity. *Am Psychol* 1947; 2:306-7.
259. Argandoña EG, Bengoetxea H, Lafuente JV. Physical exercise is required for environmental enrichment to offset the quantitative effects of dark-rearing on the S-100beta astrocytic density in the rat visual cortex. *J Anat* 2009; 215:132-40.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7580.2009.01103.x>
260. Bennett EL, Rosenzweig MR, Diamond MC. Rat brain: effects of environmental enrichment on wet and dry weights. *Science* 1969; 163:825-6.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.163.3869.825>
261. Diamond MC, Ingham CA, Johnson RE, Bennett EL, Rosenzweig MR. Effects of environment on morphology of rat cerebral cortex and hippocampus. *J Neurobiol* 1976; 7:75-85.
• <http://dx.doi.org/10.1002/neu.480070108>
262. Faherty CJ, Kerley D, Smeyne RJ. A Golgi-Cox morphological analysis of neuronal changes induced by environmental enrichment. *Dev Brain Res*. 2003; 141:55-61.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-3806\(02\)00642-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-3806(02)00642-9)
263. Leggio MG, Mandolesi L, Federico F, Spirito F, Ricci B, Gelfo F, Petrosini L. Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat. *Behav Brain Res* 2005; 163:78-90.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2005.04.009>
264. During MJ, Cao L. VEGF, a mediator of the effect of experience on hippocampal neurogenesis. *Curr Alzheimer Res* 2006; 3:29-33.
• <http://dx.doi.org/10.2174/156720506775697133>
265. Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR. The Effects of an Enriched Environment on the Histology of the Rat Cerebral Cortex. *J Comp Neurol* 1964; 123:111-20.
• <http://dx.doi.org/10.1002/cne.901230110>
266. Volkmar FR, Greenough WT. Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat. *Science* 1972; 176:1445-7.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.176.4042.1445>
267. Greenough WT, Volkmar FR, Juraska JM. Effects of rearing complexity on dendritic branching in frontolateral and temporal cortex of the rat. *Exp Neurol* 1973; 41:371-8.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886\(73\)90278-1](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886(73)90278-1)
268. Coq JO, Xerri C. Environmental enrichment alters organizational features of the forepaw representation in the primary somatosensory cortex of adult rats. *Exp Brain Res* 1998; 121:191-204.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s002210050452>
269. Rampon C, Jiang CH, Dong H, Tang YP, Lockhart DJ, Schultz PG, Tsien JZ, Hu Y. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:12880-4.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.23.12880>
270. Nikolaev E, Kaczmarek L, Zhu SW, Winblad B, Mohammed AH. Environmental manipulation differentially alters c-Fos expression in amygdaloid nuclei following aversive conditioning. *Brain Res* 2002; 957:91-8.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03606-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03606-5)
271. Comery TA, Shah R, Greenough WT. Differential rearing alters spine density on medium-sized spiny neurons in the rat corpus striatum: evidence for association of morphological plasticity with early response gene expression. *Neurobiol Learn Mem* 1995; 63:217-9.
• <http://dx.doi.org/10.1006/nlme.1995.1025>
272. Comery TA, Stamoudis CX, Irwin SA, Greenough WT. Increased density of multiple-head dendritic spines on medium-sized spiny neurons of the striatum in rats reared in a complex environment. *Neurobiol Learn Mem* 1996; 66:93-6.
• <http://dx.doi.org/10.1006/nlme.1996.0049>
273. Szeligo F, Leblond CP. Response of the three main types of glial cells of cortex and corpus callosum in rats handled during suckling or exposed to enriched, control and impoverished environments following weaning. *J Comp Neurol* 1977; 172:247-63.
274. Sirevaag AM, Greenough WT. Differential rearing effects on rat visual cortex synapses. III. Neuronal and glial nuclei, boutons, dendrites, and capillaries. *Brain Res* 1987; 424:320-32.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91477-6](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(87)91477-6)
275. Black JE, Zelazny AM, Greenough WT. Capillary and mitochondrial support of neural plasticity in adult rat visual cortex. *Exp Neurol* 1991; 111:204-9.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886\(91\)90008-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886(91)90008-Z)

276. Naka F, Narita N, Okado N, Narita M. Modification of AMPA receptor properties following environmental enrichment. *Brain Dev* 2005; 27:275-8.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2004.07.006>
277. Dahlqvist P, Ronnback A, Bergstrom SA, Soderstrom I, Olsson T. Environmental enrichment reverses learning impairment in the Morris water maze after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Neurosci* 2004; 19:2288-98.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03248.x>
278. Dash PK, Orsi SA, Moore AN. Histone deacetylase inhibition combined with behavioral therapy enhances learning and memory following traumatic brain injury. *Neuroscience* 2009; 163:1-8.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.06.028>
279. Bennett JC, McRae PA, Levy LJ, Frick KM. Long-term continuous, but not daily, environmental enrichment reduces spatial memory decline in aged male mice. *Neurobiol Learn and Mem* 2006; 85:139-52.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2005.09.003>
280. Mora F, Segovia G, del Arco A. Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Res Rev* 2007;55:78-88.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.03.011>
281. Segovia G, del Arco A, Mora F. Environmental enrichment, prefrontal cortex, stress, and aging of the brain. *J Neural Transm* 2009; 116:1007-16.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-009-0214-0>
282. Benaroya-Milshtein N, Hollander N, Apter A, Kukulansky T, Raz N, Wilf A, Yaniv I, Pick CG. Environmental enrichment in mice decreases anxiety, attenuates stress responses and enhances natural killer cell activity. *Eur J Neurosci* 2004; 20:1341-7.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03587.x>
283. Bartoletti A, Medini P, Berardi N, Maffei L. Environmental enrichment prevents effects of dark-rearing in the rat visual cortex. *Nat Neurosci* 2004; 7:215-6.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nn1201>
284. Amaral OB, Vargas RS, Hansel G, Izquierdo I, Souza DO. Duration of environmental enrichment influences the magnitude and persistence of its behavioral effects on mice. *Physiol Behav* 2008; 93:388-94.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.09.009>
285. Levi O, Jongen-Relo AL, Feldon J, Roses AD, Michaelson DM. ApoE4 impairs hippocampal plasticity isoform-specifically and blocks the environmental stimulation of synaptogenesis and memory. *Neurobiol Dis* 2003; 13:273-82.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0969-9961\(03\)00045-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0969-9961(03)00045-7)
286. Cracchiolo JR, Mori T, Nazian SJ, Tan J, Potter H, Arendash GW. Enhanced cognitive activity--over and above social or physical activity--is required to protect Alzheimer's mice against cognitive impairment, reduce Abeta deposition, and increase synaptic immunoreactivity. *Neurobiol Learn Mem* 2007; 88:277-94.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2007.07.007>
287. Herring A, Yasin H, Ambree O, Sachser N, Paulus W, Keyvani K. Environmental enrichment counteracts Alzheimer's neurovascular dysfunction in Tg-CRND8 mice. *Brain Pathol* 2008; 18:32-9.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00094.x>
288. Thiriet N, Amar L, Toussay X, Lardeux V, Ladenheim B, Becker KG, Cadet JL, Solinas M, Jaber M. Environmental enrichment during adolescence regulates gene expression in the striatum of mice. *Brain Res* 2008; 1222:31-41.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.05.030>
289. Martinez-Cue C, Baamonde C, Lumbreras M, Paz J, Davisson MT, Schmidt C, Dierssen M, Florez J. Differential effects of environmental enrichment on behavior and learning of male and female Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behav Brain Res* 2002; 134:185-200.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00026-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00026-8)
290. Martinez-Cue C, Rueda N, Garcia E, Davisson MT, Schmidt C, Florez J. Behavioral, cognitive and biochemical responses to different environmental conditions in male Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Behav Brain Res* 2005; 163:174-85.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2005.04.016>
291. Dierssen M, Benavides-Piccione R, Martinez-Cue C, Estivill X, Florez J, Elston GN, DeFelipe J. Alterations of neocortical pyramidal cell phenotype in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome: effects of environmental enrichment. *Cereb Cortex*. 2003; 13:758-64.
• <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/13.7.758>
292. Kondo M, Gray LJ, Pelka GJ, Christodoulou J, Tam PP, Hannan AJ. Environmental enrichment ameliorates a motor coordination deficit in a mouse model of Rett syndrome--Mecp2 gene dosage effects and BDNF expression. *Eur J Neurosci* 2008; 27:3342-50.

- <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06305.x>
- 293. Saucier DM, Yager JY, Armstrong EA. Housing environment and sex affect behavioral recovery from ischemic brain damage. *Behav Brain Res* 2010; 214:48-54.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.04.039>
- 294. Penn PR, Rose FD, Johnson DA. Virtual enriched environments in paediatric neuropsychological rehabilitation following traumatic brain injury: Feasibility, benefits and challenges. *Dev Neurorehabil* 2009; 12:32-43.
 - <http://dx.doi.org/10.1080/17518420902739365>
- 296. Falkenberg T, Mohammed AK, Henriksson B, Persson H, Winblad B, Lindfors N. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. *Neurosci Lett* 1992; 138:153-6.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90494-R](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(92)90494-R)
- 297. Kuzumaki N, Ikegami D, Tamura R, Hareyama N, Imai S, Narita M, Torigoe K, Niikura K, Takeshima H, Ando T, Igarashi K, Kanno J, Ushijima T, Suzuki T, Narita M. Hippocampal epigenetic modification at the brain-derived neurotrophic factor gene induced by an enriched environment. *Hippocampus* 2010; DOI 10.1002/hipo.20775.
 - <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20775>
- 298. Widenfalk J, Olson L, Thoren P. Deprived of habitual running, rats downregulate BDNF and TrkB messages in the brain. *Neurosci Res* 1999; 34:125-32.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102\(99\)00051-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102(99)00051-6)
- 299. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25:295-301.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02143-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02143-4)
- 300. Zhu SW, Yee BK, Nyffeler M, Winblad B, Feldon J, Mohammed AH. Influence of differential housing on emotional behaviour and neurotrophin levels in mice. *Behav Brain Res* 2006; 169:10-20.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2005.11.024>
- 301. Chourbaji S, Hörtnagl H, Molteni R, Riva MA, Gass P, Hellweg R. The impact of environmental enrichment on sex-specific neurochemical circuitries - effects on brain-derived neurotrophic factor and the serotonergic system. *Neuroscience*. 2012 Sep 18;220:267-76.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.06.016>
- 302. Gobbo OL, O'Mara SM. Combining exercise and cyclooxygenase-2 inhibition does not ameliorate learning deficits after brain insult, despite an increase in BDNF levels. *Brain Res* 2005; 1046:224-9.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2005.03.046>
- 303. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci* 2001; 21:5678-84.
- 304. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, Doring MJ. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet* 2004; 36:827-35.
 - <http://dx.doi.org/10.1038/ng1395>
- 305. Matsumori Y, Hong SM, Fan Y, Kayama T, Hsu CY, Weinstein PR, Liu J. Enriched environment and spatial learning enhance hippocampal neurogenesis and salvages ischemic penumbra after focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis* 2006; 22:187-98.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2005.10.015>
- 306. Koopmans GC, Brans M, Gomez-Pinilla F, Duis S, Gispen WH, Torres-Aleman I, Joosten EA, Hamers FP. Circulating insulin-like growth factor I and functional recovery from spinal cord injury under enriched housing conditions. *Eur J Neurosci* 2006; 23:1035-46.
 - <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04627.x>
- 307. Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience* 2006; 140:823-33.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.02.084>
- 308. Maya-Vetencourt JF, Baroncelli L, Viegi A, Tiraboschi E, Castren E, Cattaneo A, Maffei L. IGF-1 restores visual cortex plasticity in adult life by reducing local GABA levels. *Neural Plast*. 2012;2012:250421.
 - <http://dx.doi.org/10.1155/2012/250421>
- 309. Landi S, Ciucci F, Maffei L, Berardi N, Cenni MC. Setting the pace for retinal development: environmental enrichment acts through insulin-like growth factor 1 and brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 2009; 29:10809-19.
 - <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1857-09.2009>

310. Ciucci F, Putignano E, Baroncelli L, Landi S, Berardi N, Maffei L. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) mediates the effects of enriched environment (EE) on visual cortical development. *PLoS One* 2007; 2:e475.
• <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0000475>
311. Guzzetta A, Baldini S, Bancalè A, Baroncelli L, Ciucci F, Ghirri P, Putignano E, Sale A, Viegì A, Berardi N, Boldrini A, Cioni G, Maffei L. Massage accelerates brain development and the maturation of visual function. *J Neurosci* 2009; 29:6042-51.
• <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5548-08.2009>
312. Keyvani K, Sachser N, Witte OW, Paulus W. Gene expression profiling in the intact and injured brain following environmental enrichment. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63:598-609.
313. Sanchez PE, Risso JJ, Bonnet C, Bouvard S, Le-Carvorsin M, Georges B, Moulin C, Belmeguenai A, Boddennec J, Morales A, Pequignot JM, Baulieu EE, Levine RA, Bezin L. Optimal neuroprotection by erythropoietin requires elevated expression of its receptor in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:9848-53.