

Roxana Rodríguez-Barrera  
Responsable Laboratorios  
de Investigación.  
Universidad Anáhuac México  
roxana.rodriguez@anahuac.mx

Adrian Flores Romero  
Coordinador de Bioterio.  
Universidad Anáhuac México  
adrian.flores@anahuac.mx

Elisa García  
Profesora, Coordinadora de  
Maestría en Ciencias Médicas.  
Universidad Anáhuac México  
edna.garcia@anahuac.mx

Ana María Fernández-Presas  
Jefa de laboratorio de  
Ultraestructura de parásitos, UNAM  
presas@unam.mx

Diego Incontri-Abraham  
Estudiante de Medicina  
incontri.diego897@gmail.com

Lisset Karina Navarro-Torres  
Estudiante de Medicina  
lisset\_navarro@outlook.com

Juan José Juárez-Vignón Whaley  
Estudiante de Medicina  
juanjojuv96@gmail.com

Antonio Ibarra  
Profesor, Coordinador de Centros  
e Institutos de Investigación.  
Universidad Anáhuac  
jose.ibarra@anahuac.mx

## INTRODUCCIÓN

La lesión de médula espinal (LME) es el daño a la médula espinal, que produce un gran deterioro en la función neurológica. Actualmente no existe tratamiento exitoso para la etapa crónica. La inmunización con péptidos neurales modificados (INDP) ha demostrado ser una terapia prometedora, logrando un efecto regenerador en la fase crónica de LME. Se han estudiado los efectos de esta terapia en etapas agudas de LME, sin embargo, su utilidad en etapas crónicas no ha sido explorada. El objetivo del estudio es analizar los efectos que la INDP tiene en la función motora y sensitiva, así como en la aparición de neuronas de temprana formación en el sitio de lesión medular (neurogénesis).

## METODOLOGÍA

El estudio se realizó en un modelo de contusión de ratas Sprague-Dawley. La INDP fue mediante A91 y los experimentos se realizaron 60 días después de la LME, junto con un análisis subsecuente de 2 meses. Las ratas se dividieron en dos grupos: INDP (experimental) y PBS (control). La función motora se evaluó con la escala BBB y la función sensitiva con Von Frey Hair. Para observar neuronas de temprana formación, las médulas se estudiaron mediante un doble marcaje con BrdU y Dcx. Finalmente, se cuantificó la expresión de IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , BDNF y GAP-43 usando ensayo de ELISA.

## RESULTADOS

El grupo tratado con A91 mejora significativamente la función motora en la fase crónica de LME, en comparación con el grupo control (figura 1). El grupo tratado con A91 mejora significativamente la función sensitiva en la fase crónica de LME, en comparación con el grupo control (figura 2). La neurogénesis en la etapa crónica de LME es un fenómeno activo que aumenta con la INDP mediante A91. Esto se determinó al observarse más células BrdU+/DCX+ en el grupo de tratamiento, comparado con el grupo control. La aparición de neuronas de temprana formación se observó en el canal central, astas dorsales y ventrales, indicando un mayor número de células progenitoras neurales, es decir, un aumento en la neurogénesis (figura 3).

## REFERENCIAS

1. Bravo G, Ibarra A, Guizar-Sahagun G, Rojas G, Hong E. Indorelate improves motor function in rats with chronic spinal cord injury. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007;100(1):67-70.
2. Cruz Y, et al. Release of interleukin-10 and neurotrophic factors in the choroid plexus: possible inducers of neurogenesis following copolymer-1 immunization after cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2018;13(10):1743-52.
3. Cruz Y, et al. Copolymer-1 promotes neurogenesis and improves functional recovery after acute ischemic stroke in rats. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121854.
4. González-Pérez O, Quiñones-Hinojosa A, García-Verdugo JM. Immunological control of adult neural stem cells. *J Stem Cells*. 2010;5(1):23-31.
5. Ibarra A, et al. Motor Recovery after Chronic Spinal Cord Transection: A Proof-of-Concept Study evaluating a Combined Strategy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018.
6. Martino G, Pluchino S, Bonfanti L, Schwartz M. Brain regeneration in physiology and pathology: the immune signature driving therapeutic plasticity of neural stem cells. *Physiol Rev*. 2011;91(4):1281-304.
7. Martinon S, et al. Long-term production of BDNF and NT-3 induced by A91-immunization after spinal cord injury. *BMC Neurosci*. 2016;17(1):42.
8. Rodríguez-Barrera R, et al. Immunization with neural derived peptides plus scar removal induces a permissive microenvironment, and improves locomotor recovery after chronic spinal cord injury. *BMC Neurosci*. 2017;18(1):7.
9. Ruan L, et al. Neurogenesis in neurological and psychiatric diseases and brain injury: from bench to bedside. *Prog Neurobiol*. 2014;115:116-37.
10. Shohayeb B, Diab M, Ahmed M, Ng DCH. Factors that influence adult neurogenesis as potential therapy. *Transl Neurodegener*. 2018;7:4.

La INDP mediante A91 induce un microambiente antiinflamatorio que permite una mejor restauración en la zona de lesión medular. Esto se observó por medio de inmunoensayos, con un aumento en la expresión de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) y aumento de proteínas asociadas a regeneración (BDNF, GAP-43) (figura 4).

## DISCUSIÓN

La INDP mediante A91 aumenta significativamente la neurogénesis en etapas crónicas de LME, mejorando así la función motora y sensitiva. Esto es en parte debido a la formación de nuevas fibras nerviosas inducidas por dicha INDP. Adicionalmente, la INDP promueve una respuesta inmune antiinflamatoria caracterizada por linfocitos Th2 y un aumento de citocinas antiinflamatorias, promoviendo así un microambiente para la recuperación funcional. Por otro lado, la INDP incrementa los niveles de BDNF y GAP-43, que están relacionados con neurogénesis. En conclusión, la INDP tiene un efecto neurogénico que mejora de manera significativa la función tanto motora como sensitiva, así como la neuroregeneración en etapas crónicas de LME.

