

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Rodríguez, R., Flores, A., Fernández, A., García, E., Silva, R., Konigsberg, M., Blancas, L., Buzoianu, V., Soria, K., Suárez, P., & Ibarra, A. (2017). *Immunization with neural derived peptides plus scar removal induces a permissive microenvironment, and improves locomotor*. BMC Neuroscience, 18(7), p. 7.

Resumen

Antecedentes: La inmunización con péptidos neurales modificados (IPNM), así como la remoción de la cicatriz (independientemente) han mostrado inducir mejora funcional y morfológica después de la lesión de médula espinal (LME). En el presente estudio, nosotros comparamos el efecto de IPNM solo, contra IPNM más la remoción de la cicatriz, sobre la recuperación motora, la expresión génica de moléculas asociadas a la regeneración y de citocinas, y la regeneración axonal después de una LME crónica. La remoción de la cicatriz fue realizada a través de una incisión con un bisturí de doble hoja a lo largo del muñón, la cicatrización fue interrumpida añadiendo α, α' -dipiridil.

Resultados: Durante el estadio crónico de la lesión, se llevaron a cabo dos experimentos. El primero fue llevado a cabo poniendo a prueba el efecto terapéutico del IPNM combinado con la remoción de la cicatriz (tratamiento de combinación). Sesenta días después de la intervención terapéutica, la expresión de los genes que codifican para TNF α , IFN γ , IL4, TGF β , BDNF, IGF1 y GAP43 fueron evaluados en el sitio de lesión. También se estudiaron las fibras positivas a la tirosín-hidroxilasa y 5-hidroxitriptamina. La evaluación locomotora mostró recuperación significativa en el grupo tratado con la remoción de la cicatriz + IPNM. Además, en este grupo se presentó un incremento significativo de la expresión de IL4, TGF β , BDNF, IGF1 y GAP43, pero disminuyó la de TNF α e IFN γ . Además, la médula espinal de los animales que recibieron ambos tratamientos presentó un incremento significativo de las fibras serotoninérgicas y catecolaminérgicas en comparación con otros grupos. En el segundo experimento se compararon los resultados del tratamiento de combinación contra

solamente IPNM. Las ratas que recibieron solo IPNM mostraron recuperación motora, sin embargo, fue menor en comparación con las que recibieron tratamiento combinado. Un incremento en la expresión génica de citocinas inflamatorias y proteínas asociadas a la regeneración, así como en el porcentaje de las fibras serotoninérgicas y catecolaminérgicas fue observada en las ratas tratadas con IPNM, pero este fue en menor grado que las tratadas con la terapia combinada.

Conclusiones: Estos hallazgos sugieren que la IPNM, sola o combinada con la remoción de la cicatriz, puede modificar el microambiente no-permisivo que prevalece en la fase crónica de la LME, proveyendo la oportunidad de la recuperación de la función motriz.

Abstract

Background: Immunization with neural derived peptides (INDP) as well as scar removal-separately-have shown to induce morphological and functional improvement after spinal cord injury (SCI). In the present study, we compared the effect of INDP alone versus INDP with scar removal on motor recovery, regeneration-associated and cytokine gene expression, and axonal regeneration after chronic SCI. Scar removal was conducted through a single incision with a double-bladed scalpel along the stump, and scar renewal was halted by adding α,α' -dipyridyl.

Results: During the chronic injury stage, two experiments were undertaken. The first experiment was aimed at testing the therapeutic effect of INDP combined with scar removal. Sixty days after therapeutic intervention, the expression of genes encoding for TNF α , IFN γ , IL4, TGF β , BDNF, IGF1, and GAP43 was evaluated at the site of injury. Tyrosine hydroxylase and 5-hydroxytryptamine positive fibers were also studied. Locomotor evaluations showed a significant recovery in the group treated with scar removal + INDP. Moreover; this group presented a significant increase in IL4, TGF β , BDNF, IGF1, and GAP43 expression, but a decrease of TNF α and IFN γ . Also, the spinal cord of animals receiving both treatments presented a significant increase of serotonergic and catecholaminergic fibers as

compared to other the groups. The second experiment compared the results of the combined approach versus INDP alone. Rats receiving INDP likewise showed improved motor recovery, although on a lesser scale than those who received the combined treatment. An increase in inflammation and regeneration-associated gene expression, as well as in the percentage of serotonergic and catecholaminergic fibers was observed in INDP-treated rats to a lesser degree than those in the combined therapy group.

Conclusions: These findings suggest that INDP, both alone and in combination with scar removal, could modify the non-permissive microenvironment prevailing at the chronic phase of SCI, providing the opportunity of improving motor recovery.