

# Release of interleukin-10 and neurotrophic factors in the choroid plexus: possible inductors of neurogenesis following copolymer-1 immunization after cerebral ischemia.

Cruz, Yolanda; García, Edna E.; Gálvez, Jessica V.; Arias-Santiago, Stella V.; Carvajal, Horacio G.; Silva-García, Raúl; Bonilla-Jaime, Herlinda; Rojas-Castañeda, Julio; Ibarra, Antonio.

## **Resumen.**

El copolímero (Cop-1) es un péptido con propiedades inmunomoduladoras, aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Se ha demostrado que Cop-1 tiene efectos neuroprotectores e induce neurogénesis en modelos de isquemia cerebral. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo involucrado en la acción neurogénica de este compuesto.

El plexo coroideo (PC) es una red de células que constituye la interfase entre los sistemas inmune y nervioso central, con la habilidad de mediar la neurogénesis a través de la liberación de citoquinas y factores de crecimiento. Por ello, el PC podría desempeñar un rol en la neurogénesis inducida por Cop-1. Para determinar la participación del PC en la inducción de la neurogénesis después de la inmunización con Cop-1, evaluamos la expresión génica de diversos factores de crecimiento (factor neurotrófico derivado del cerebro, factor 1 de crecimiento similar a la insulina, neurotrofina-3) y citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, interleucina 4 [IL-4], IL-10 e IL-17), en el PC 14 días después de la isquemia. Además, analizamos la correlación entre la expresión de estos genes y la neurogénesis. Nuestros resultados mostraron que Cop-1 fue capaz de estimular el aumento en la expresión de los genes que codifican el factor neurotrófico derivado del cerebro, el factor 1 de crecimiento similar a la insulina, la neurotrofina-3 y la IL-10 en el PC, que se correlacionó con el aumento en la neurogénesis de la zona subventricular y subgranular. Así mismo, observamos desregulación de la expresión génica IL-17. Este estudio demuestra el efecto de Cop-1 en la expresión de los factores de crecimiento e IL-10 en el PC, del mismo modo, presenta un posible mecanismo involucrado en el efecto neurogénico de Cop-1.

## **Abstract.**

Copolymer (Cop-1) is a peptide with immunomodulatory properties, approved by the Food and Drug Administration of United States in the treatment of multiple sclerosis. Cop-1 has been shown to exert neuroprotective effects and induce neurogenesis in cerebral ischemia models. Nevertheless, the mechanism involved in the neurogenic action of this compound remains unknown. The choroid plexus (CP) is a network of cells that constitute the interphase between the immune and central nervous systems, with the ability to mediate neurogenesis through the release of cytokines and growth factors. Therefore, the CP could play a role in Cop-1-induced neurogenesis. In order to determine the participation of the CP in the induction of neurogenesis after Cop-1 immunization, we evaluated the gene expression of various growth factors (brain-derived neurotrophic factor, insulin-like growth factor 1, neurotrophin-3) and cytokines (tumor necrosis factor alpha, interferon-gamma, interleukin-4 (IL-4), IL-10 and IL-17), in the CP at 14 days after ischemia. Furthermore, we analyzed the correlation between the expression of these genes and neurogenesis. Our results showed that Cop-1 was capable of stimulating an upregulation in the expression of the genes encoding for brain-derived neurotrophic factor, insulin-like growth factor 1, neurotrophin-3 and IL-10 in the CP, which correlated with an increase in neurogenesis in the subventricular and subgranular zone. As well, we observed a downregulation of IL-17 gene expression. This study demonstrates the effect of Cop-1 on the expression of growth

factors and IL-10 in the CP, in the same way, presents a possible mechanism involved in the neurogenic effect of Cop-1.

### **Bibliografía.**

Cruz, Y., García, E., Gálvez, J., Arias, S., Carvajal, H., Silva-García, R., Bonilla, H., Rojas, J., & Ibarra, A. **(2018)**. Release of interleukin-10 and neurotrophic factors in the choroid plexus: possible inductors of neurogenesis following copolymer-1 immunization after cerebral ischemia. *Neural Regeneration Research*, 13(10), 1743-1752. Disponible en 10.4103/1673-5374.238615.