

# The Severity of Spinal Cord Injury Determines the Inflammatory Gene Expression Pattern after Immunization with Neural-Derived Peptides.

García, Elisa; Silva-García, Raúl; Flores-Romero, Adrian; Blancas-Espinoza, Liliana; Rodríguez-Barrera, Roxana; Ibarra, Antonio.

## **Resumen.**

Estudios previos revelaron que la intensidad de la lesión de la médula espinal (LME) juega un papel esencial en los efectos terapéuticos inducidos mediante la inmunización con péptidos derivados de los nervios (PDN, pues las lesiones severas suprimen los efectos positivos inducidos por los PDN. En el presente estudio, analizamos la expresión de algunos genes relacionados con la inflamación (IL6, IL12, IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , FNT $\alpha$ , IL-10, IL-4, and IGF-1) mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en ratas sometidas a LME y PND. Investigamos la expresión de estos genes después de una contusión moderada o severa. Además, evaluamos el efecto de los PDN mediante dos péptidos distintos: A91 y Cop-1. Después de una lesión moderada, tanto el A91 como el Cop-1 suscitaron un patrón de genes caracterizado por una reducción significativa de IL6, IL1 $\beta$  y

FNT $\alpha$ , pero con un incremento en las expresiones IL10, IL4 e IGF-1. No hubo efecto en IL-12 ni INF $\gamma$ . En contraste, se observó un patrón opuesto cuando las ratas eran sometidas a una contusión severa de la médula espinal. La inmunización con ambos péptidos causó un aumento significativo en la expresión de IL-12, IL1 $\beta$ , IFN $\gamma$  (genes proinflamatorios) e IGF-1. No hubo ningún efecto en IL-4 ni IL-10 comparado con los controles. Después de una LME severa, la PCR redujo la expresión del gen proinflamatorio y generó un microambiente propenso a la neuroprotección. No obstante, la lesión severa provoca la expresión de los genes proinflamatorios que podrían agravarse con la PCR. Estos hallazgos se correlacionan con nuestros resultados previos que demuestran que una lesión severa inhibe los efectos positivos de la autoinmunidad protectora.

### **Abstract.**

Previous studies revealed that the intensity of spinal cord injury (SCI) plays a key role in the therapeutic effects induced by immunizing with neural-derived peptides (INDP), as severe injuries abolish the beneficial effects induced by INDP. In the present study, we analyzed the expression of some inflammation-related genes (IL6, IL12, IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-10, IL-4, and IGF-1) by quantitative PCR in rats subjected to SCI and INDP. We investigated the expression of these genes after a moderate or severe contusion. In addition, we

evaluated the effect of INDP by utilizing two different peptides: A91 and Cop-1. After moderate injury, both A91 and Cop-1 elicited a pattern of genes characterized by a significant reduction of IL6, IL1 $\beta$ , and TNF $\alpha$  but an increase in IL10, IL4, and IGF-1 expression. There was no effect on IL-12 and INF $\gamma$ . In contrast, the opposite pattern was observed when rats were subjected to a severe spinal cord contusion. Immunization with either peptide caused a significant increase in the expression of IL-12, IL-1 $\beta$ , INF $\gamma$  (pro-inflammatory genes), and IGF-1. There was no effect on IL-4 and IL-10 compared to controls. After a moderate SCI, INDP reduced pro-inflammatory gene expression and generated a microenvironment prone to neuroprotection. Nevertheless, severe injury elicits the expression of pro-inflammatory genes that could be aggravated by INDP. These findings correlate with our previous results demonstrating that severe injury inhibits the beneficial effects of protective autoimmunity.

### **Bibliografía.**

García, E., Silva, R., Flores, A., Blancas, L., Rodríguez, R., & Ibarra, A. (2018). The Severity of Spinal Cord Injury Determines the Inflammatory Gene Expression Pattern after Immunization with Neural-Derived Peptides. *Journal of Molecular Neuroscience*, 65(2), 190-195. Disponible en [10.1007/s12031-018-1077-3](https://doi.org/10.1007/s12031-018-1077-3).