

Junio 2019

**Instituto de Fisiologia
Benemerita Universidad Autonoma de Puebla**

Interleukin 6 and stress

**Marco Atzori
Universidad Autonoma de San Luis Potosi
Facultad de Ciencias
Programa de Biologia**

Lab. members:

Marcela Miranda Morales
Griselda Garcia

Roberto Cuevas Olguin
Eric Esquivel Rendon
Jorge Vargas Mireles

Palmira Acosta Mares
Jazlin Hernandez

Projects:

Marcela Miranda Morales: Adenosine and Stress
Jazlin Hernandez

Griselda Garcia: Use of Medicinal Plants in Stress Animal Models

Roberto Cuevas: Norepinephrine levels and cortical circuit activation
Eric Esquivel: Interleukin 6 induced long term synaptic changes
Jorge Vargas: Stress and Alcohol consumption predisposition

Palmira Acosta: Drug addiction and circadian rhythm alteration

Francisco Garcia Oscos Vagal nerve stimulation and the antiinflammatory response

Estres

AGUDO - CRONICO

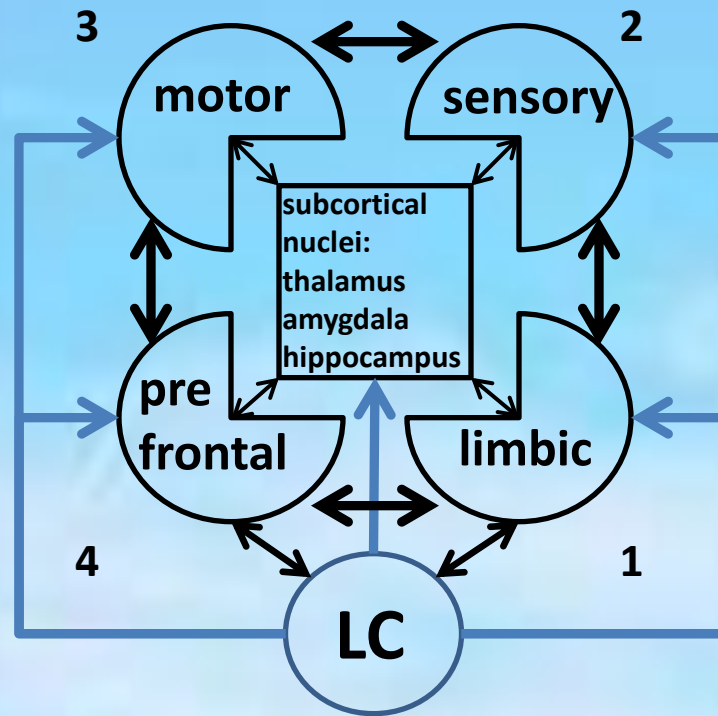
necesario para el
desempeño:

adecuado a
expectativas

Dañino: puede inducir
enfermedades:

Depresion
Psicosis
Ansiedad

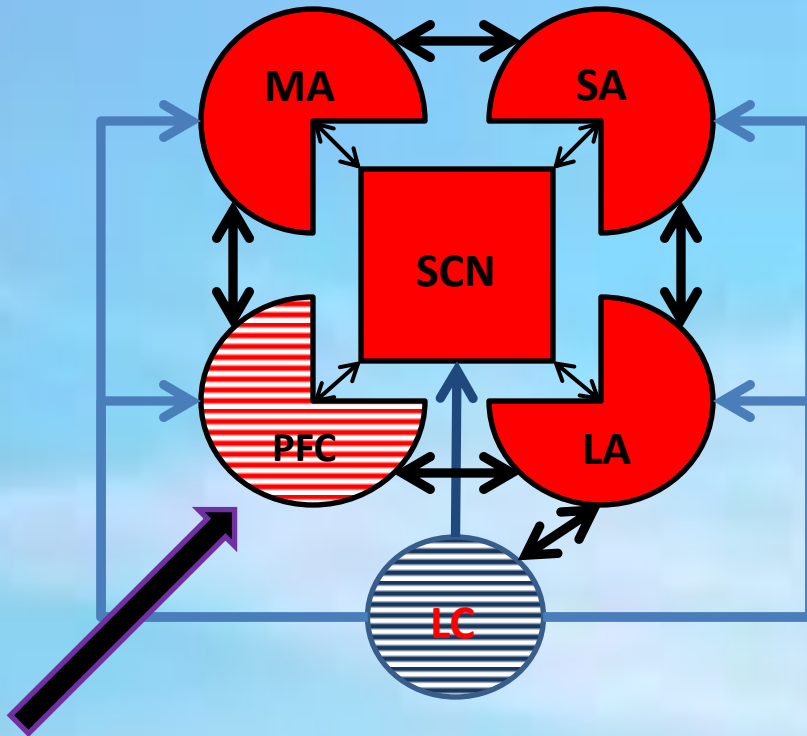
Sustratos organicos



las estructuras cerebrales involucradas con el estres y los mecanismos de la depresion y las psicosis son complejos pero son en gran medida sobrepuestos

Psicosis

Respuesta prolongada de Fuga o Lucha
PFC hiperactiva disfuncional

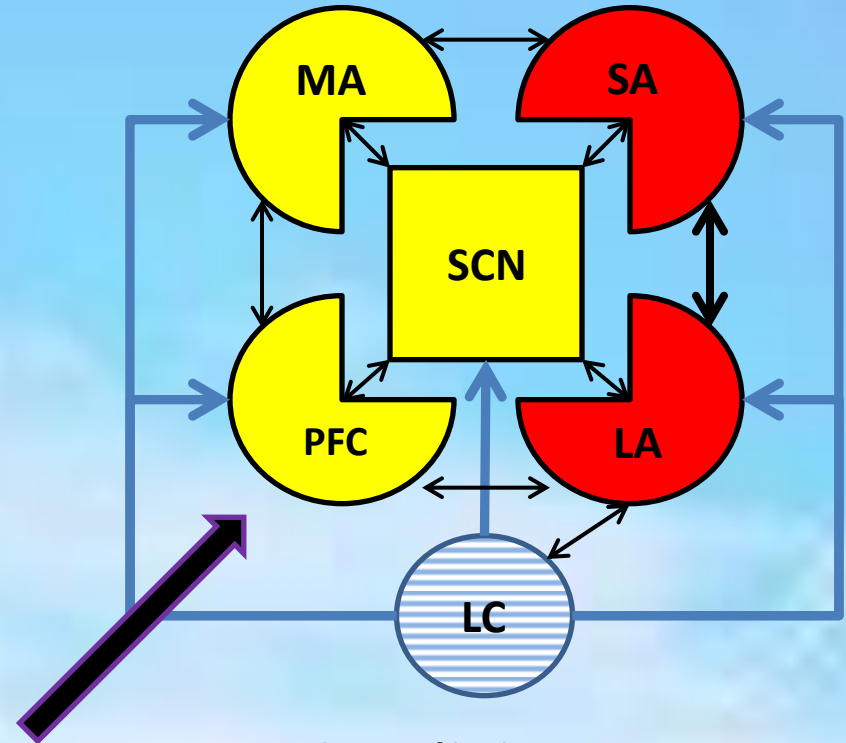


Psicosis

all axes are hyperactive
PFC hyperactive but dysfunctional
paranoia, aggression
subcortical dysfunction (thalamus, amygdala),
loss of contact with reality, hallucinations

Depresion:

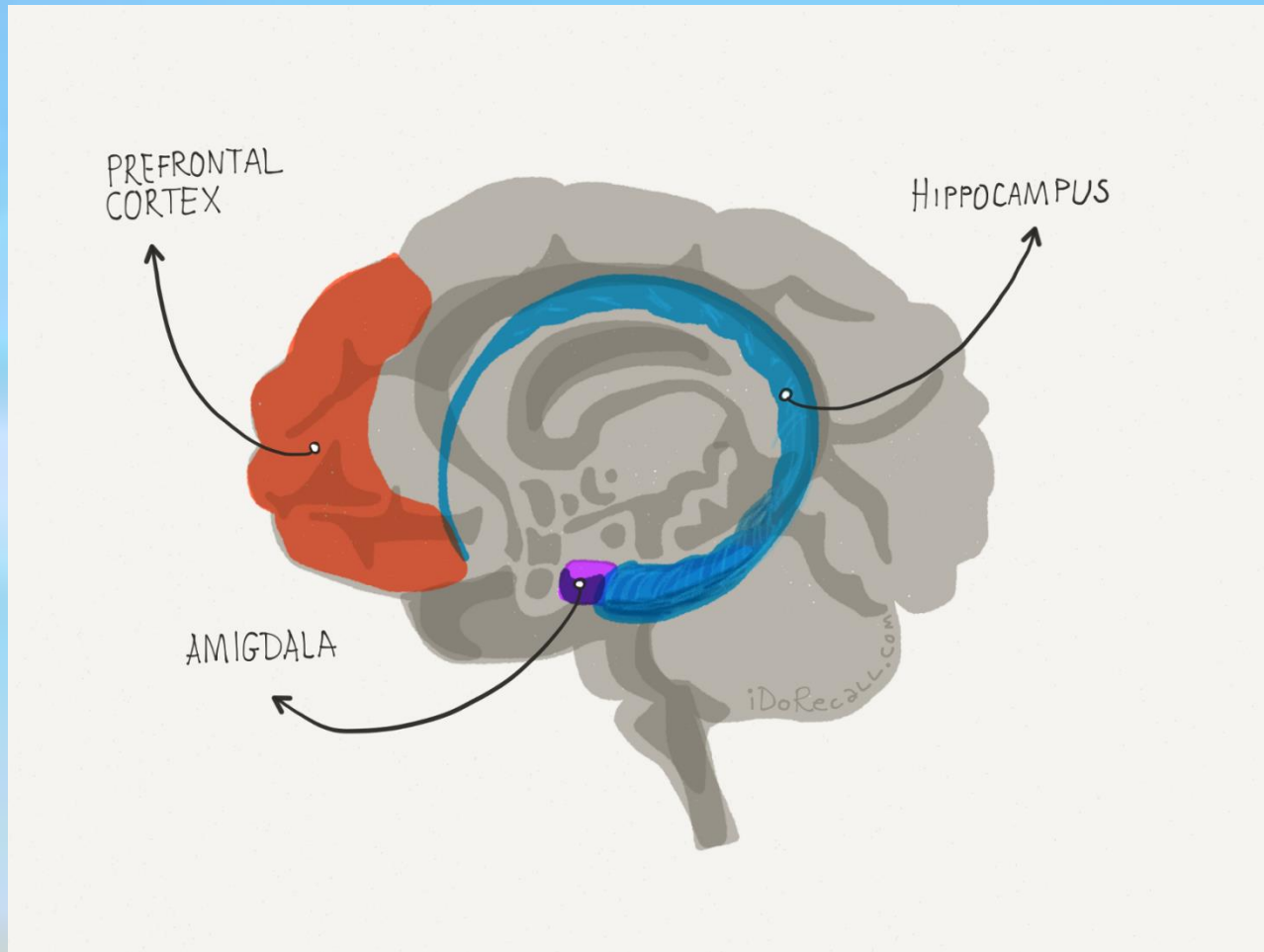
la corteza prefrontal (PFC)
no esta' plenamente funcional



Prevalence of limbic-sensory axis

Subcortical hypofunction
Reality-Disconnected Negative Mood
Hypoactive motor system
Sleep and food intake impaired
Inactivity, fatigue

corteza prefrontal (PFC)



Inflamacion, IL-6 e enfermedad psiquiatrica

La inflamacion sistematica libera un gran numero de compuestos, entre las cuales destacan las llamadas interleucinas pro-inflamatorias denominadas

Interleucina (IL) 1, IL-6 y tumor necrosis factor alfa (TNFalfa)

Estas moleculas **tienen funciones definidas en el sistema inmune**. Investigacion reciente ha descubierto **que las mismas moleculas tambien actuan sobre celulas de otros sistemas, en particular del sistema nervioso**.

La IL-6 ha sido relacionada con **efectos neurotroficos de largo plazo (por lo general positivos) pero tambien con efectos agudos sobre celulas nerviosas (por lo general negativos)** que se han hipotizado ser responsables de sensitizacion prodromica para

- **psicosis esquizofrenica** (alteracion celulas de parvalbumina)
- **sindromes del animo** (*depresion y enf. bipolar*)
- **trastornos de ansiedad**

Interleucina 6 y enfermedad psiquiatrica

Los niveles de interleucina 6 suben a causa de varios factores de estres. En humanos, pacientes que han sido sujetos a altos niveles de estres tempranamente tienen niveles basales elevados de IL-6

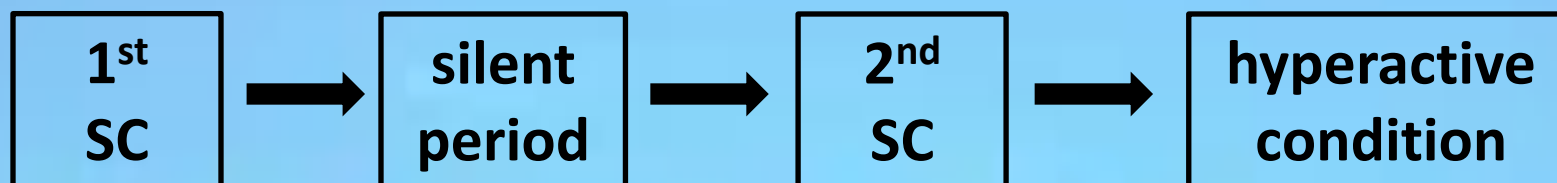
En modelos animales, estres metabolico o inflamatorio como

- inyecciones de la toxina bacterial lipopolisacarido (LPS)
- Inyecciones de RNA viral de doble elice (Poly I:C)

Algunos tipos de estres “psicologico” aumentan **selectivamente** los niveles de IL-6

- Prolonged (4-week) Darkness
 - Social Defeat

Figure 1



[Future Med Chem.](#) 2012 Nov;4(17):2177-92. doi: 10.4155/fmc.12.156.

Role of IL-6 in the etiology of hyperexcitable neuropsychiatric conditions: experimental evidence and therapeutic implications.

[Atzori M](#)¹, [Garcia-Oscos F](#), [Mendez JA](#).

Figure 2

cellular effect of stressor (stressor challenge, SC)

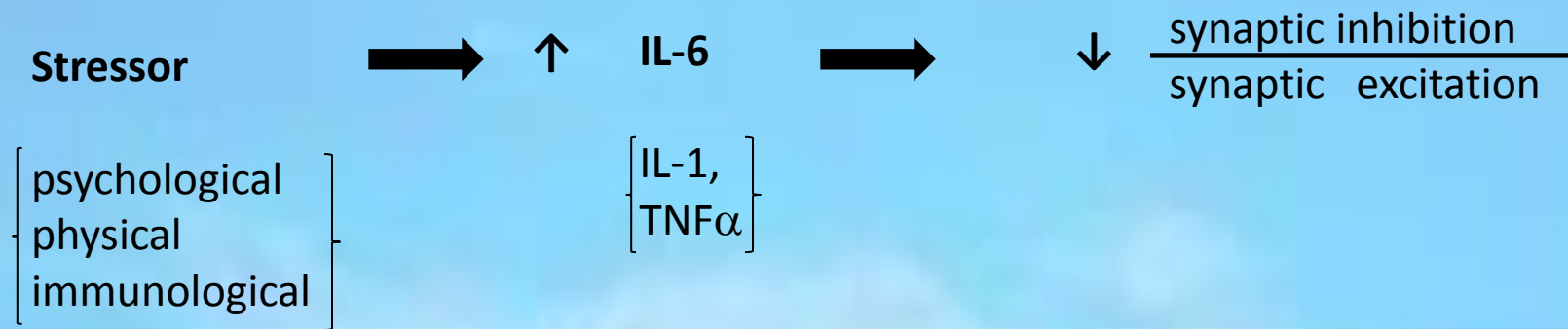
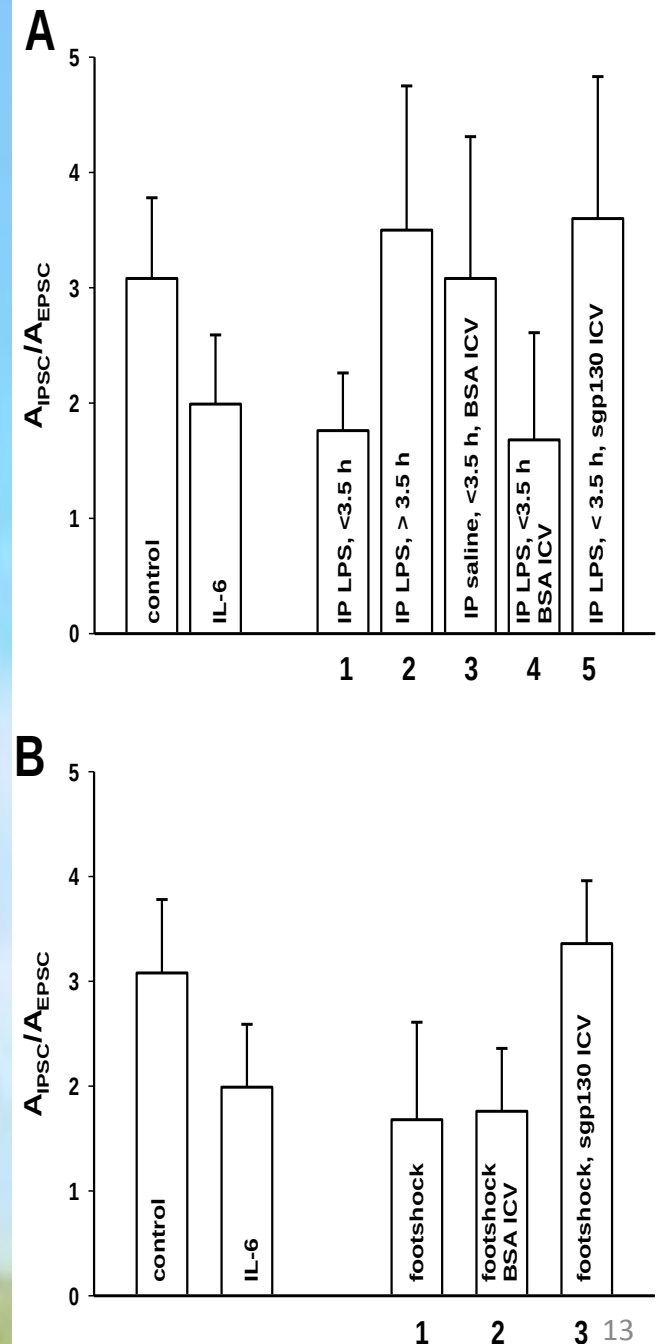


Table 1

Time of 1st SC	Time of 2nd SC	Possible outcome
Prenatal (1 st or 3 rd trimester)	Adolescence/ early adulthood	Psychotic episode
Prenatal	Prenatal/ Early postnatal	Autistic regression
Adulthood	Months/years after 1 st SC	Anxiety or PTSD
Any time (pre- natal, peri-natal, stress or trauma in adulthood)	Sensory hyper- stimulation. Sometimes unnecessary, like in sleep seizures	Epileptic seizures

Efecto del estrés AGUDO sobre inhibición (corteza temporal y prefrontal)

El estrés **reduce** la inhibición con mecanismo dependiente de IL-6 y trans-signalling



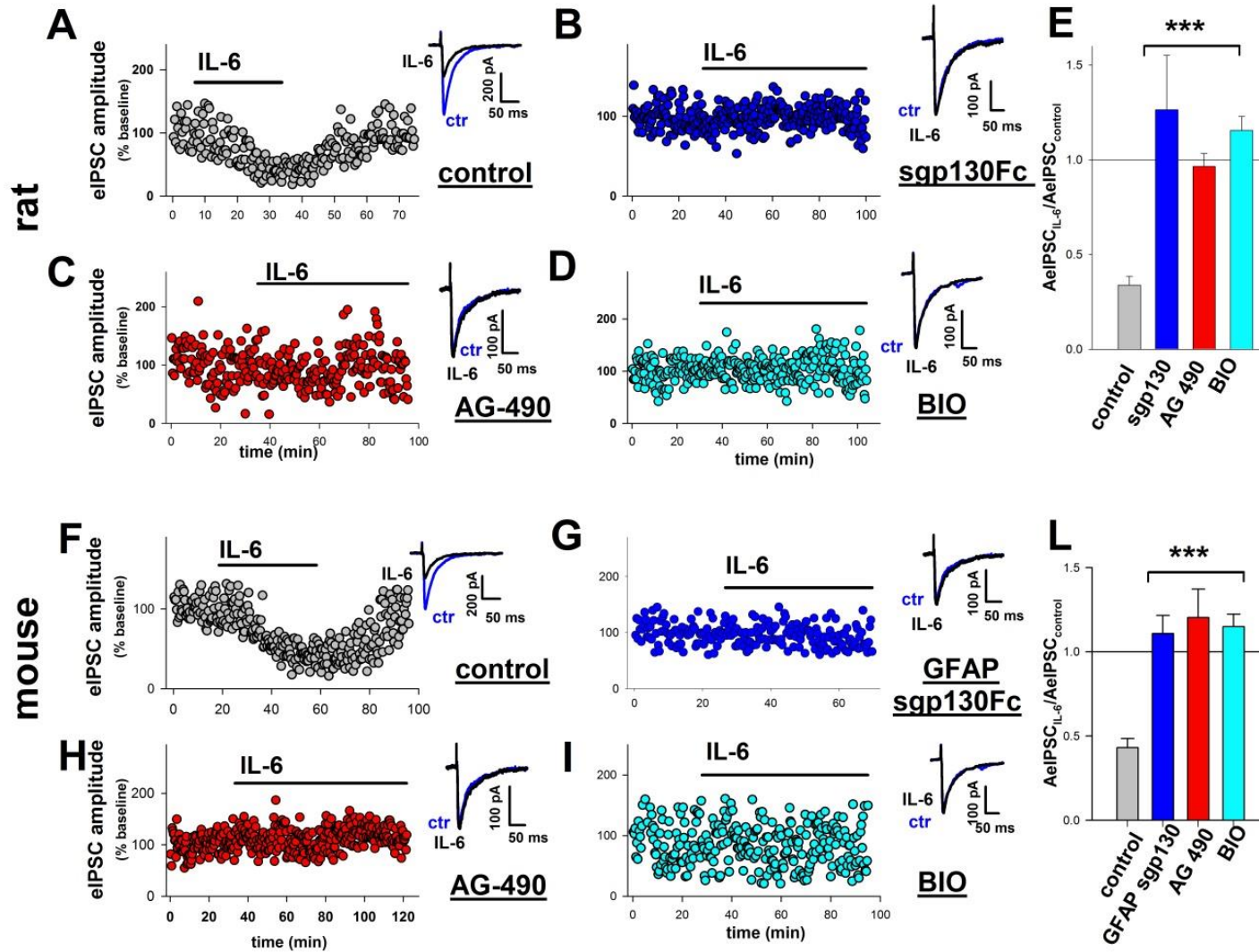
Activation of the anti-inflammatory reflex blocks lipopolysaccharide-induced decrease in synaptic inhibition in the temporal cortex of the rat.

Garcia-Oscos F, Peña D, Housini M, Cheng D, Lopez D, Cuevas-Olguin R, Saderi N, Salgado Delgado R, Galindo Charles L, Salgado Burgos H, Rose-John S, Flores G, Kilgard MP, **Atzori** M.

J Neurosci Res. 2015 Jun;93(6):859-65. doi: 10.1002/jnr.23550. Epub 2015 Jan 27.

JAK STAT and GSK (glycogen synthase kinase) are involved in the GABAergic decrease induced by IL 6

fig. 1



Acute stress reduces GABA signal in a IL6 dependent manner

fig.2

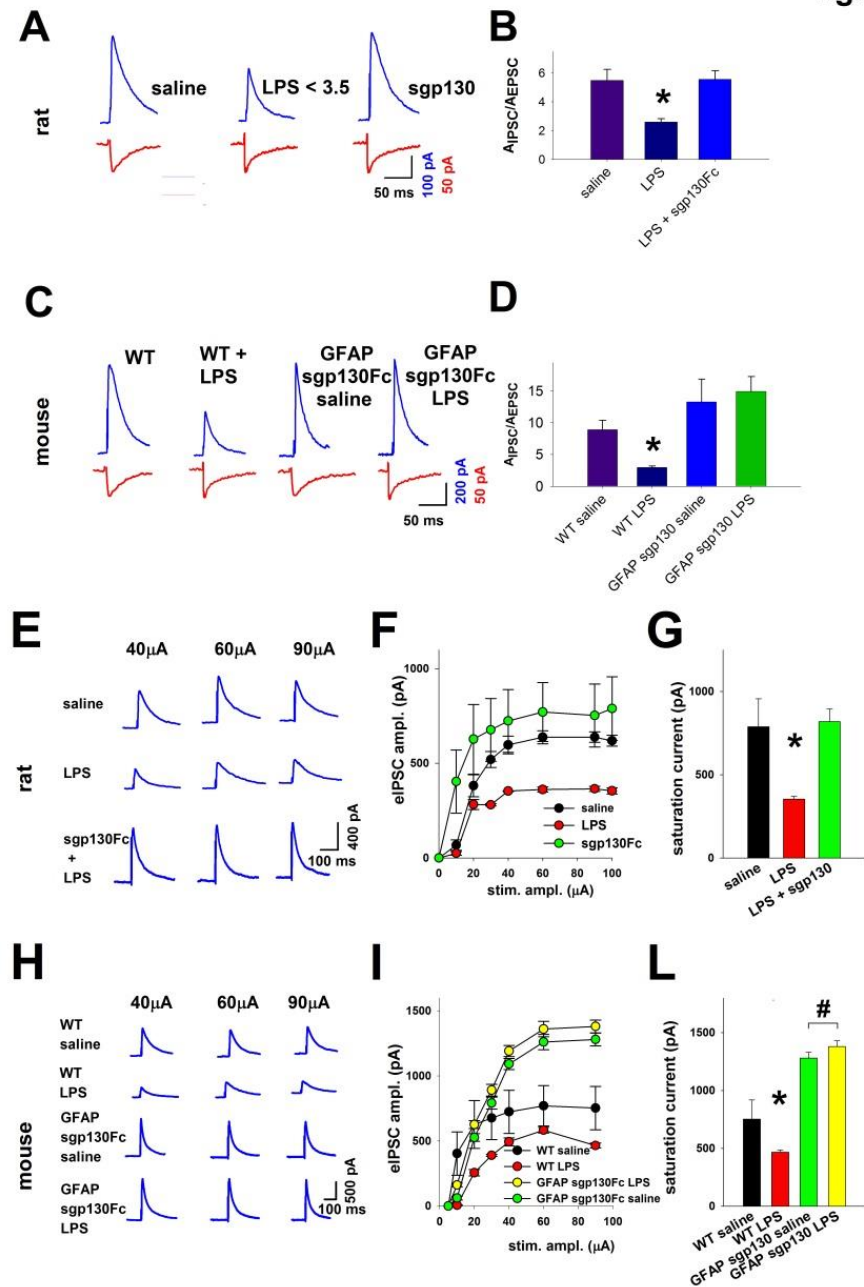
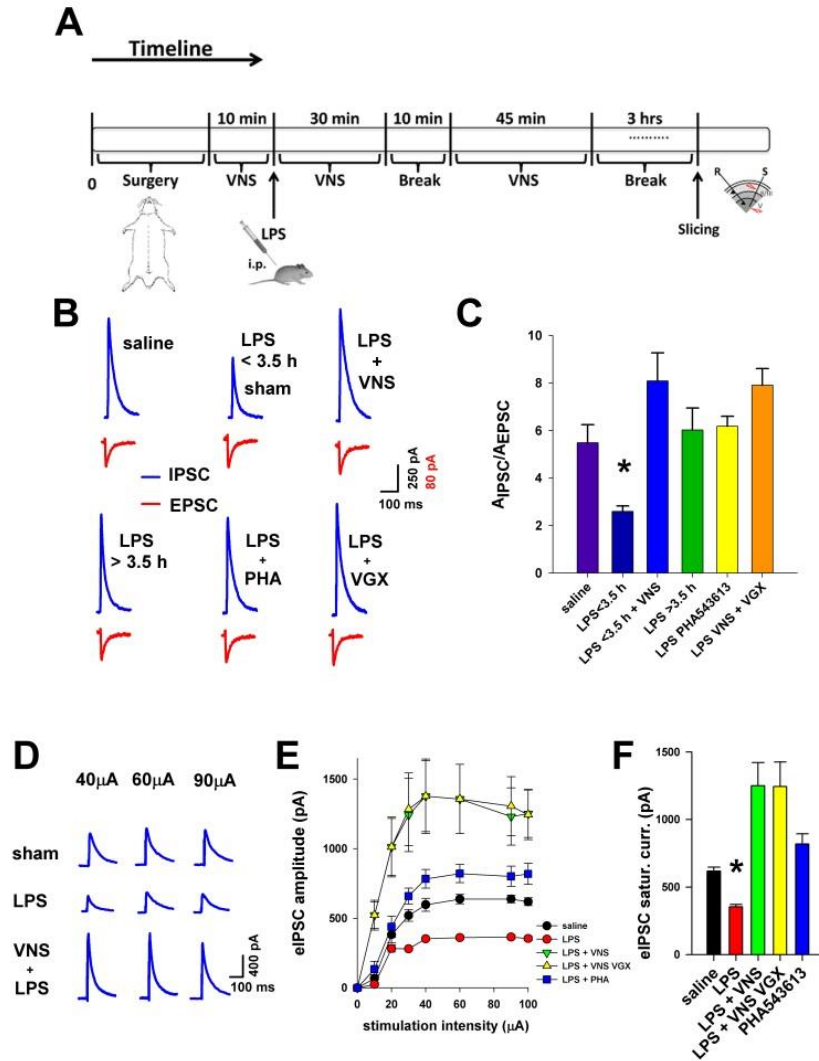
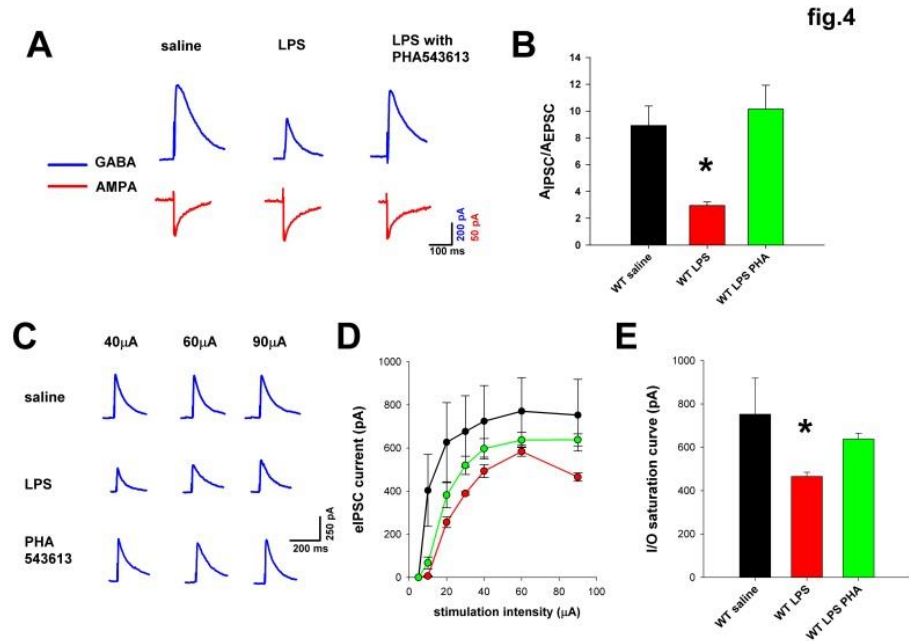
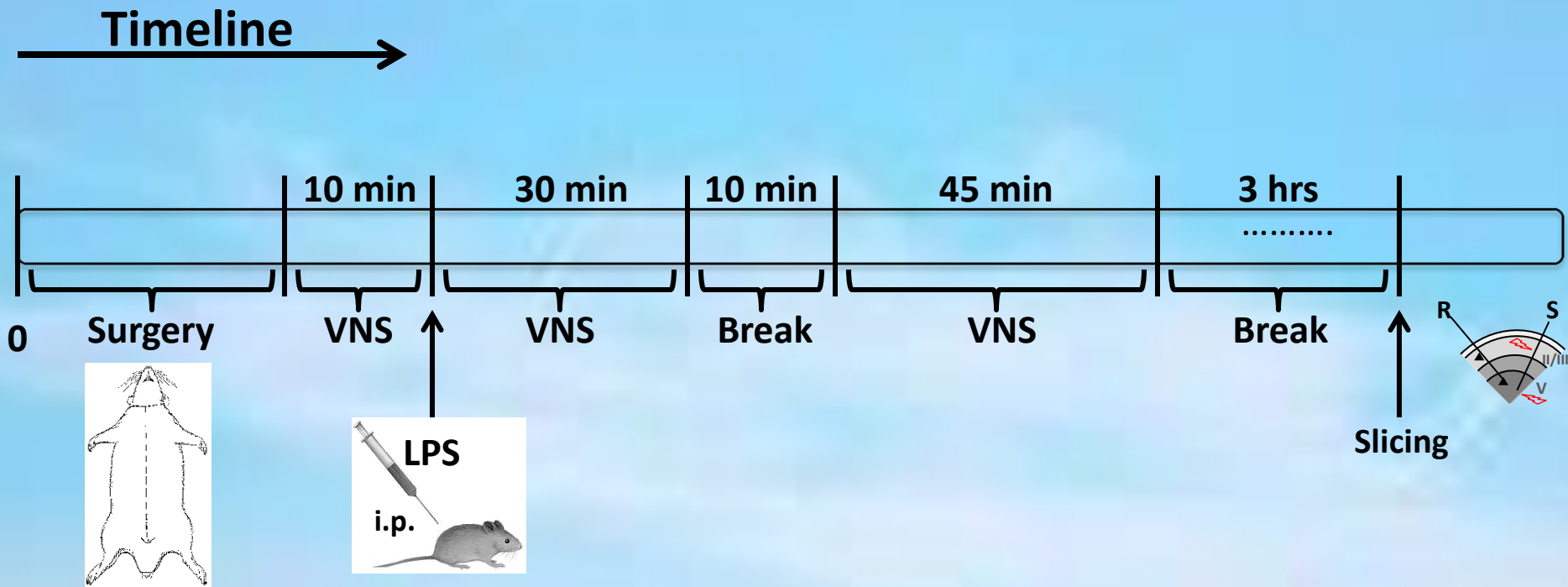


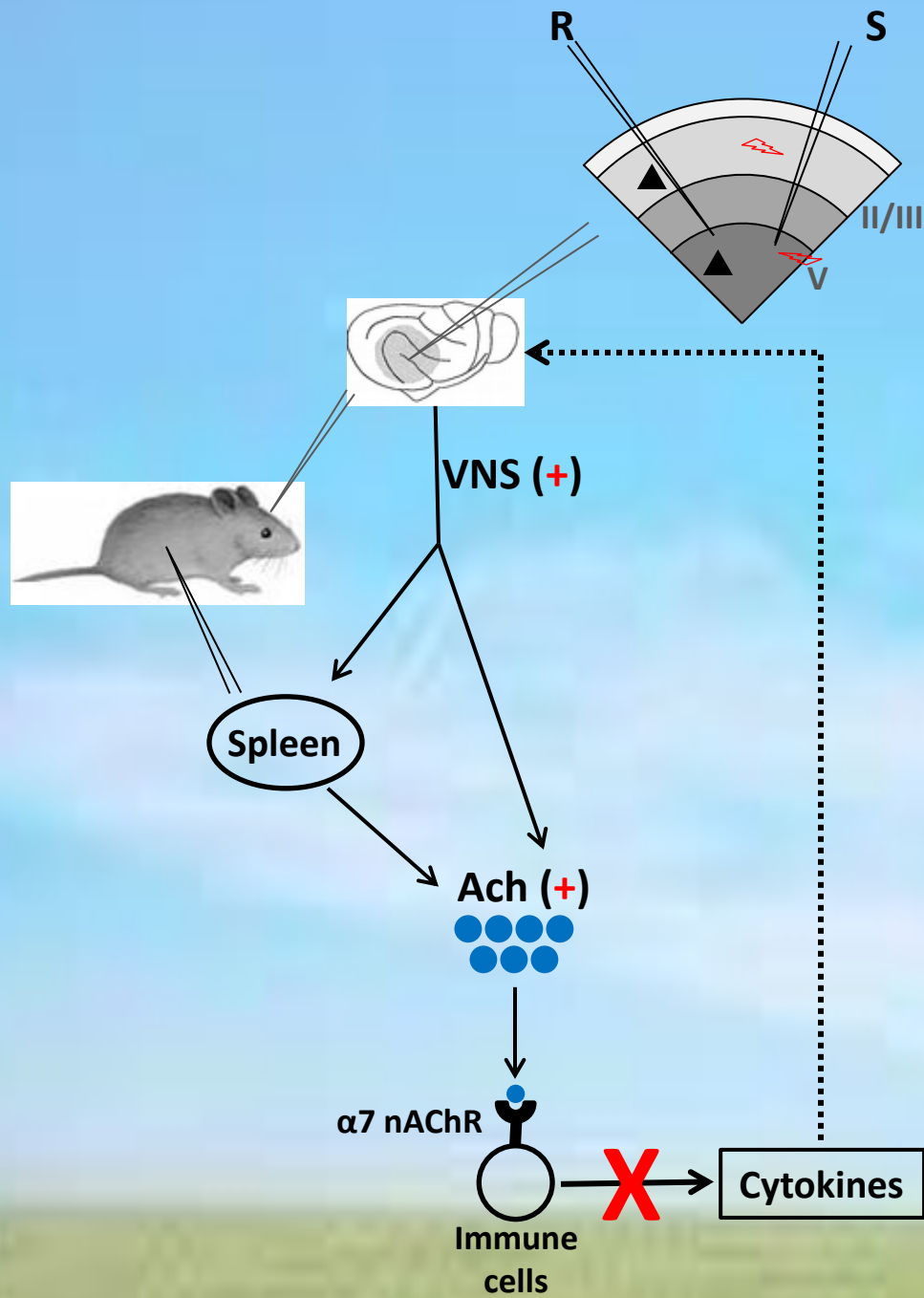
fig.3



Activation of the ANTI INFLAMMATORY reflex attenuates the LPS induced decrease of the IGABA/IAMPA ratNS or activation of alpha 7 nic receptors







[Synapse](#). 2017 Sep;71(9). doi: 10.1002/syn.21984. Epub 2017 May 13.

Interleukin 6 trans-signaling regulates basal synaptic transmission and sensitivity to pentylentetrazole-induced seizures in mice

fig. 3

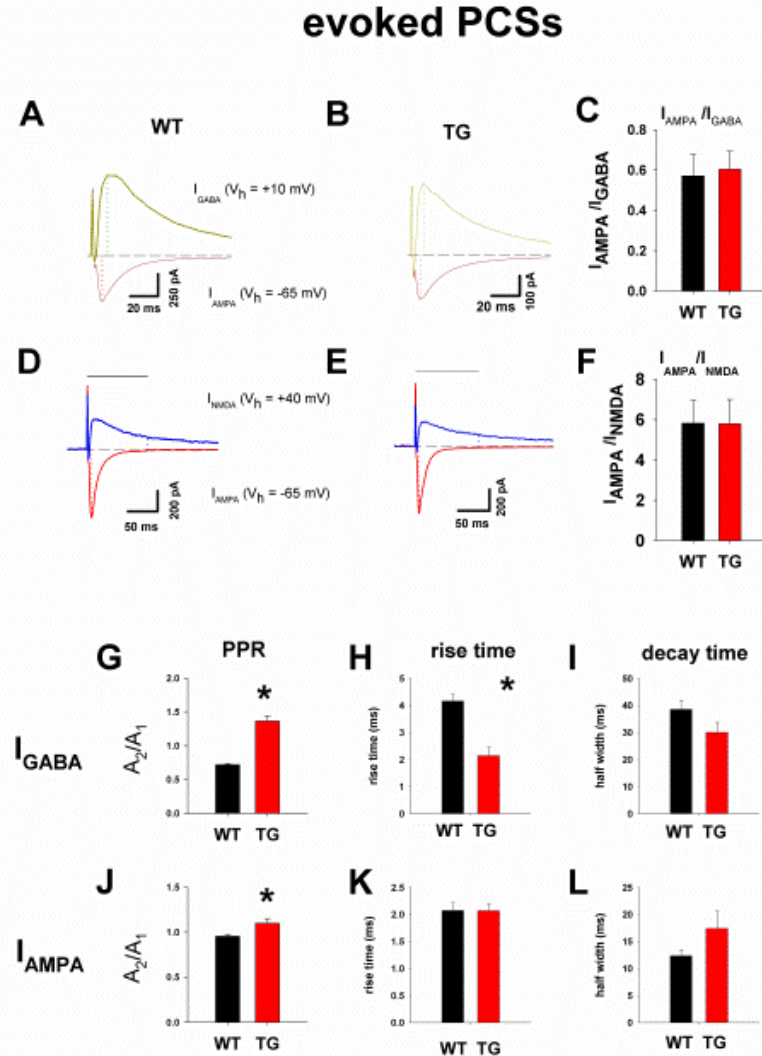
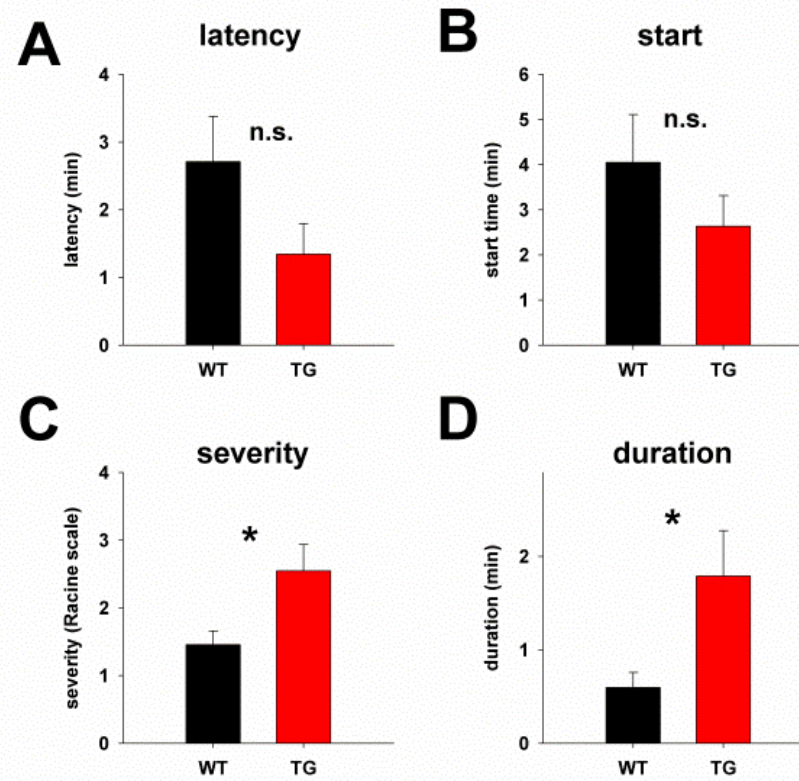
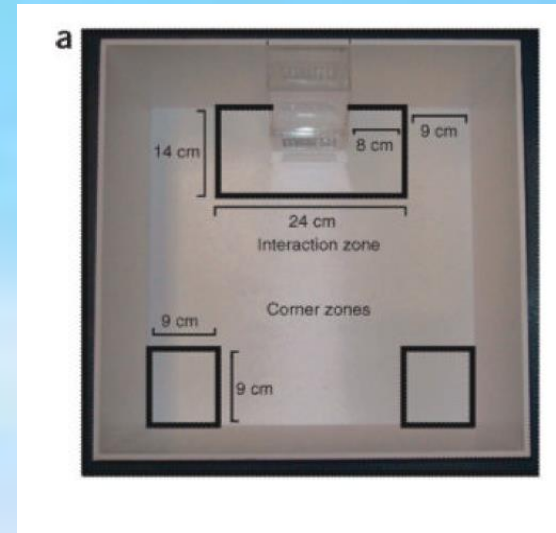


fig.4
properties of PTZ-induced seizures



**? Que respuesta evoca el estres
cronico en la corteza prefrontal?**

Social Defeat (Derrota Social)



Definición operativa de estrés

Para separar a los ratones susceptibles de los ratones estresados se divide en tiempo que pasan en la esquina entre la suma del tiempo en la esquina más el tiempo que pasan en la zona de contacto, con lo cual se obtiene un índice de preferencia a la esquina que va de 0 a 1. Cuando el índice es arriba de 0.5 el ratón está estresado.

IPE: índice de preferencia a la esquina.

Te: Tiempo en la esquina.

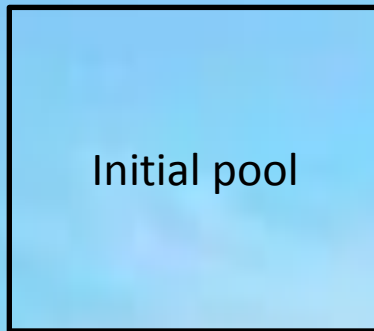
Tc: tiempo en zona de contacto.

$$\text{IPE} = \text{Te} / (\text{Te} + \text{Tc})$$

Si IPE > 0.5 el ratón está estresado.

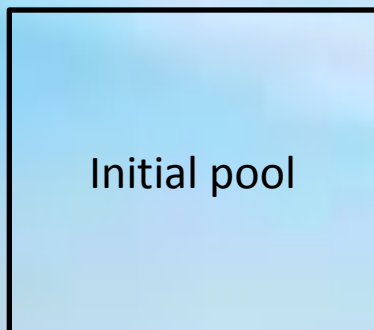
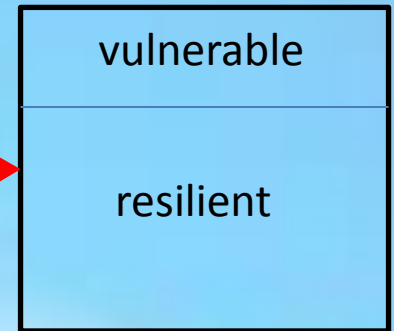
Si IPE < 0.5 es un ratón no estresado.

Before

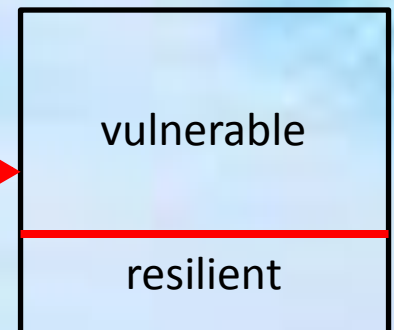


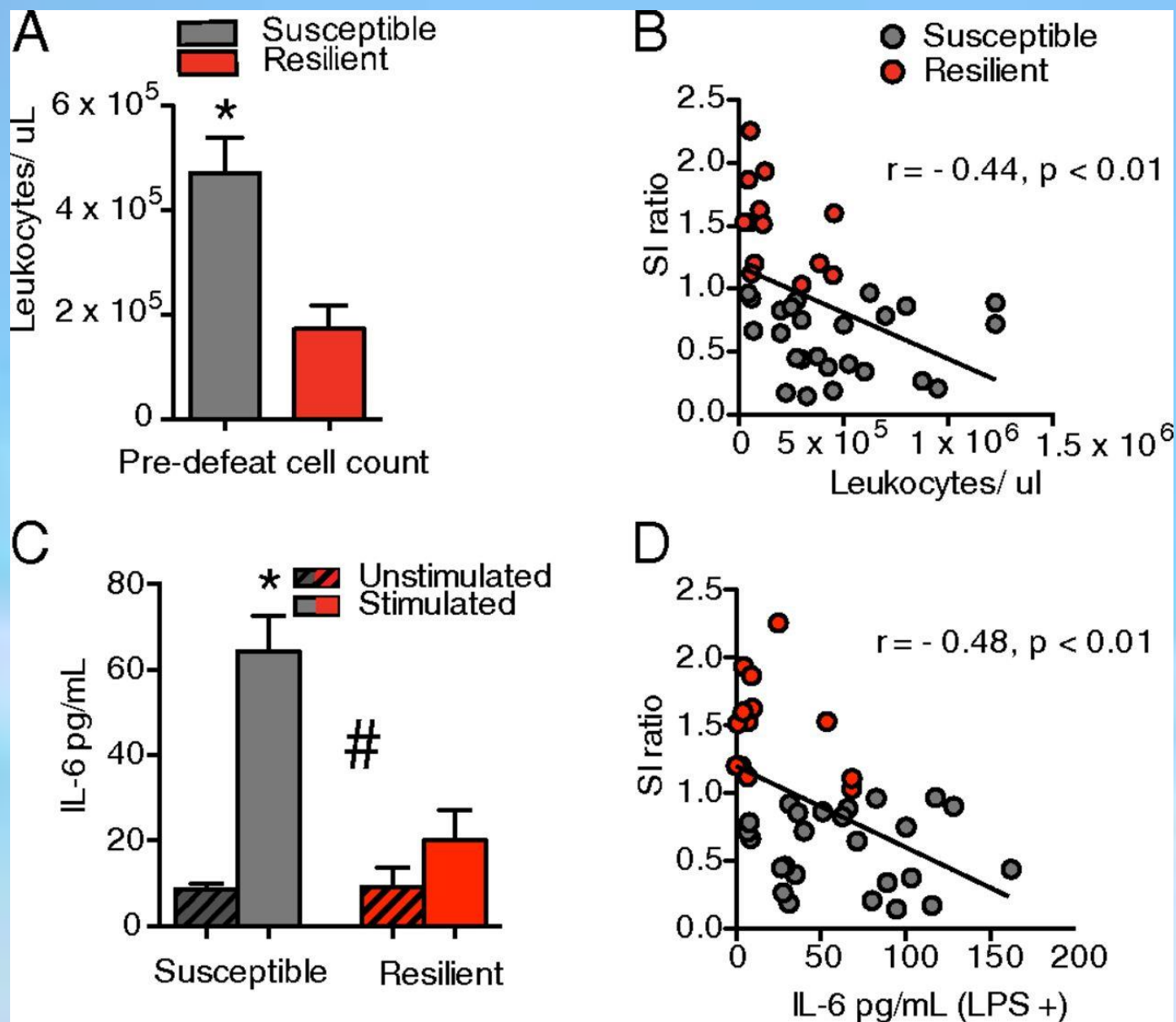
No stress

After



Social Defeat





Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress

Georgia E. Hodes,... Merad, and Scott J. Russo

PNAS November 11, 2014 111 (45) 16136-16141; first published October 20, 2014

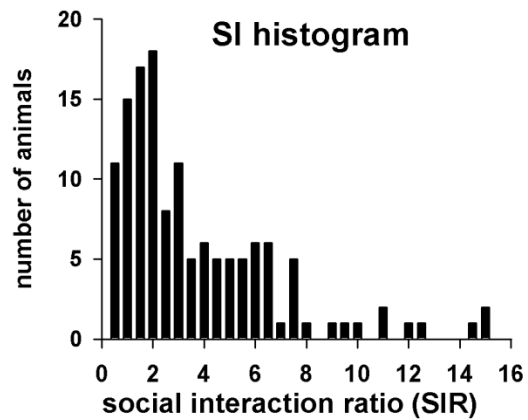
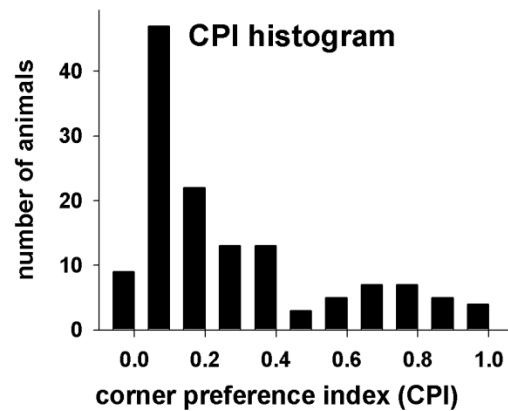
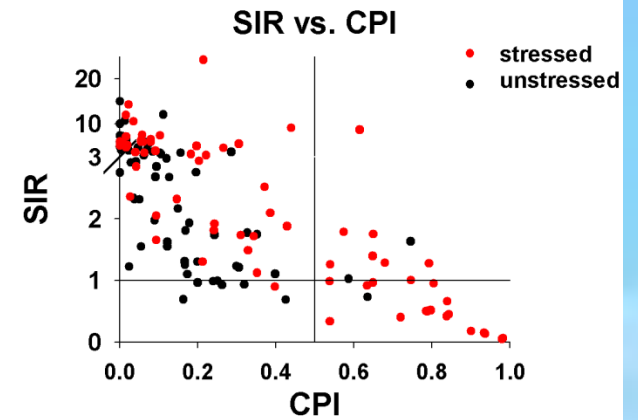
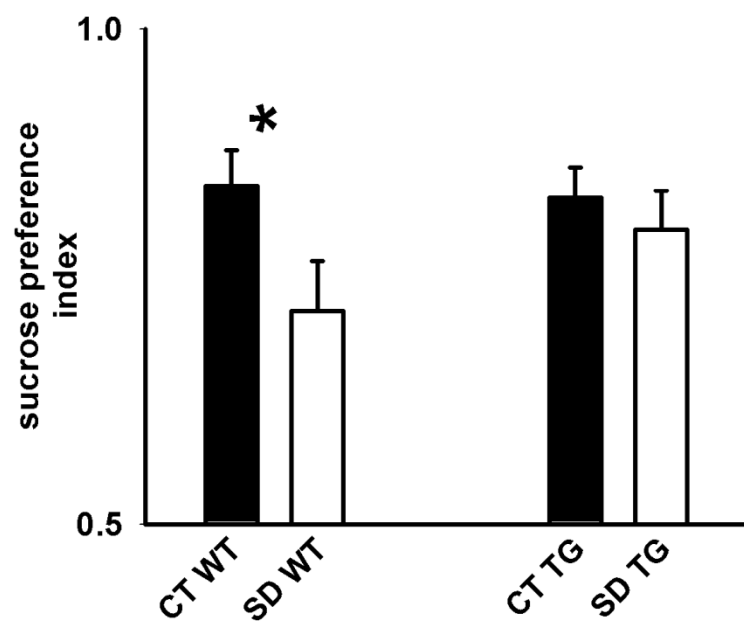
A**B****C****fig.6**

fig.1

A

sucrose preference



B

latency to immobility

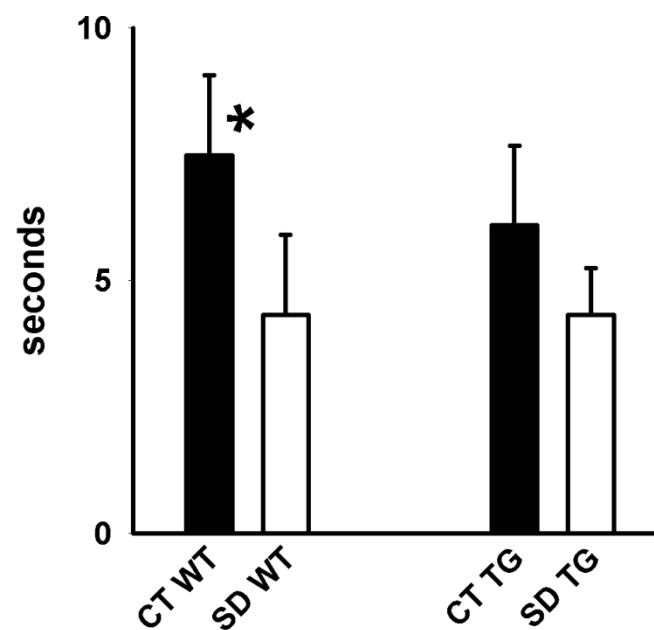


fig.2

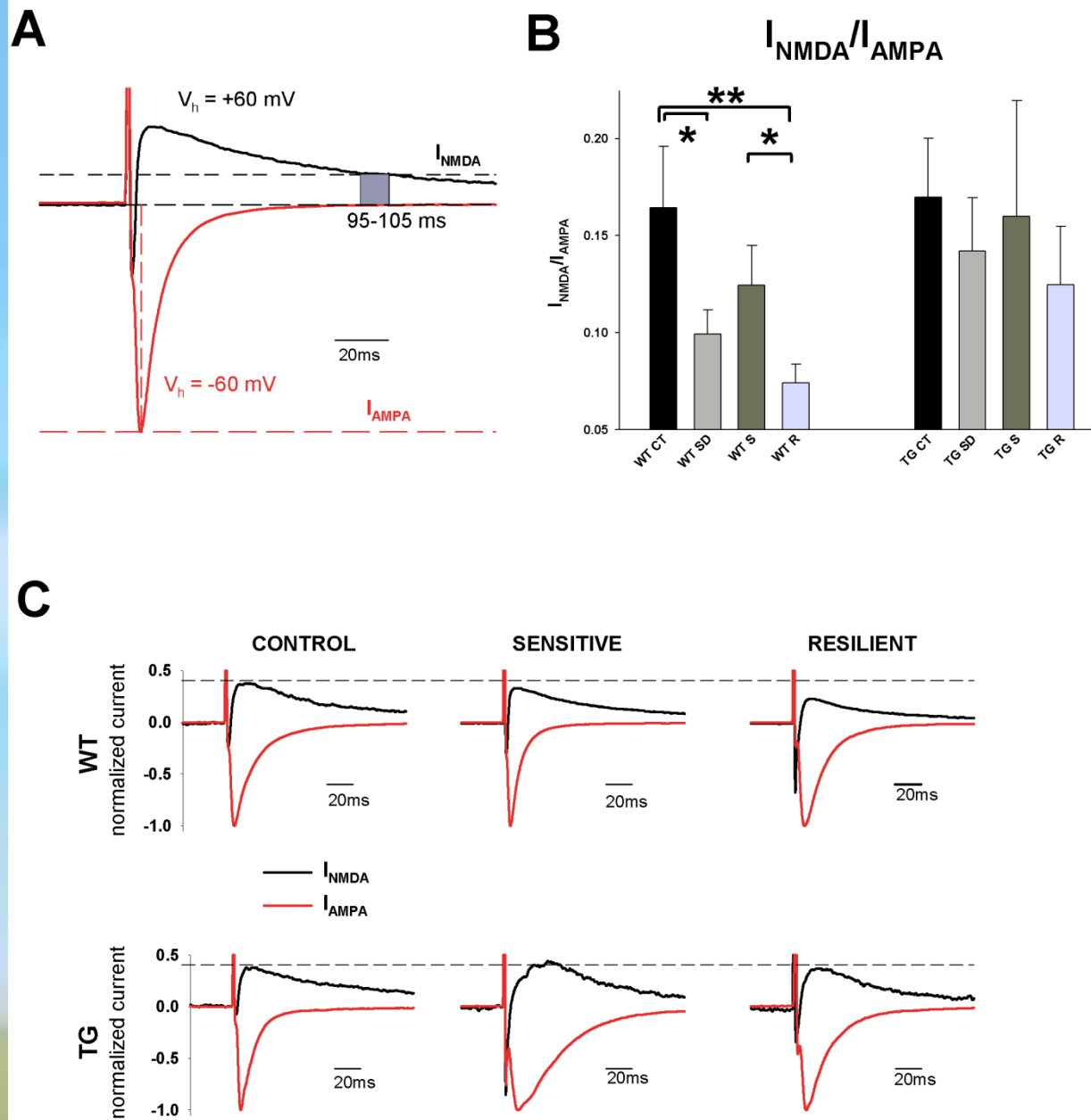
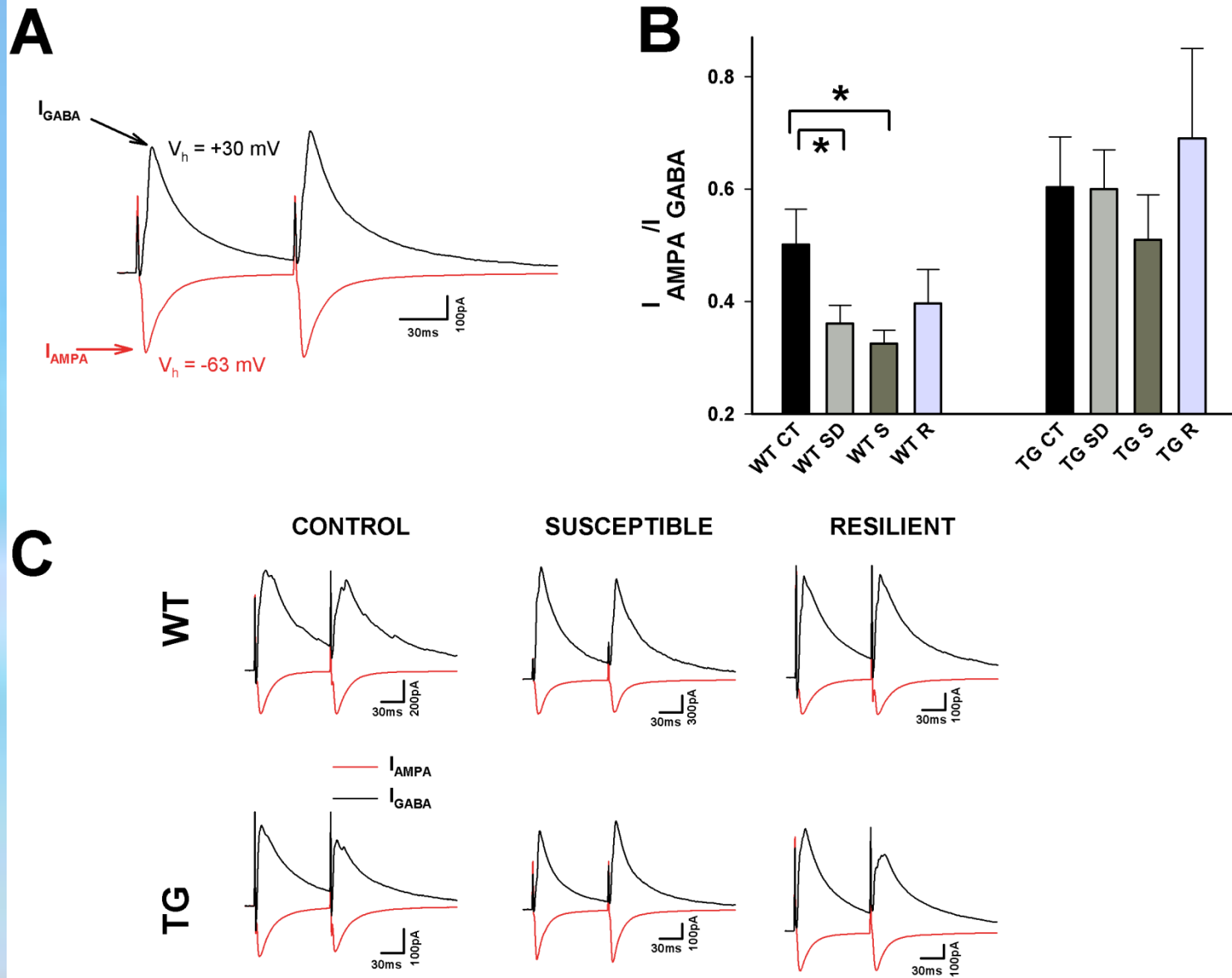
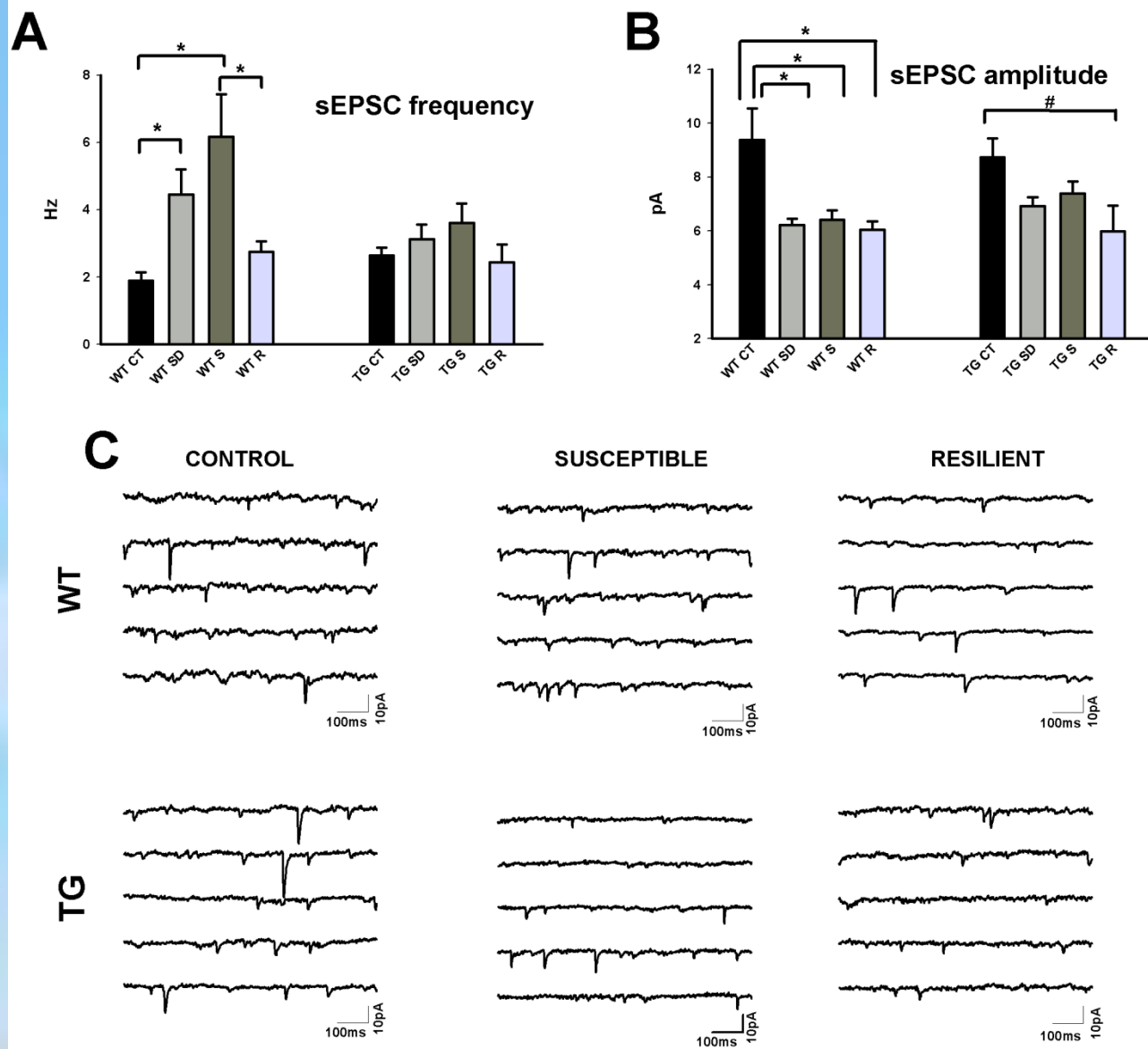
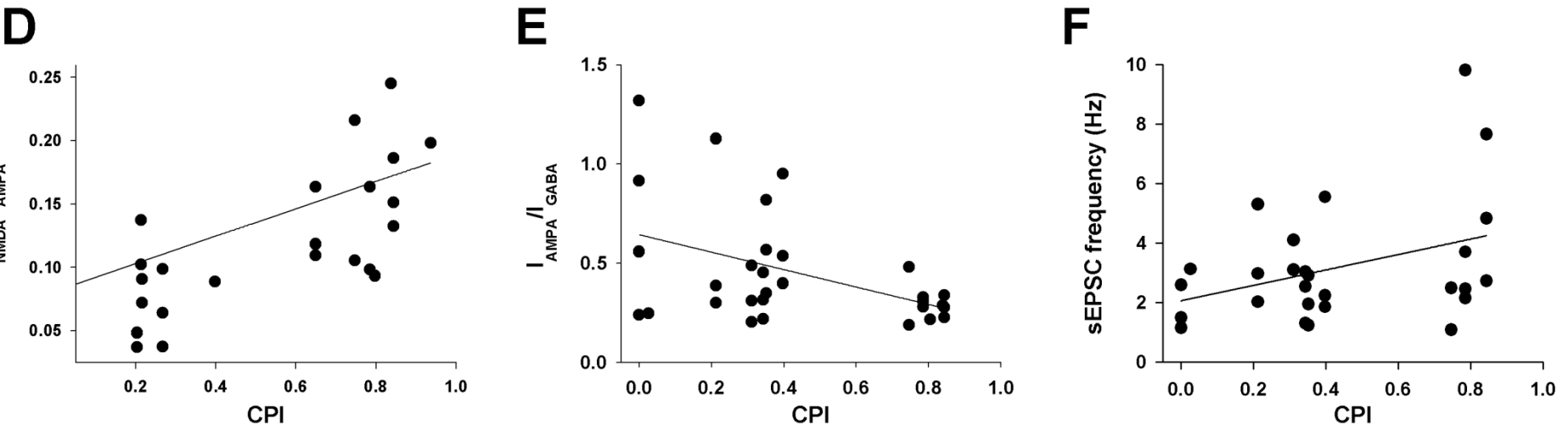


fig.3





Correlation between behavior and synaptic properties



Interestingly, the ratio I_{NMDA}/I_{AMPA} CPI positively correlated with CPI (linear correlation coefficient $R = 0.35$, $p < 0.001$, $n = 32$ recordings from 10 animals, fig.6D). Opposite to the ratio I_{NMDA}/I_{AMPA} , the ratio I_{AMPA}/I_{GABA} correlated *negatively* with CPI (linear correlation coefficient $R = 0.49$, $p < 0.0001$, $n = 30$ recordings from 12 animals, fig.6E). These results represent an IL-6-dependent decrease in synaptic excitability associated with a SD-vulnerability. Similarly, sEPSC frequency positively correlated with CPI (fig.6F, coefficient of correlation $R = 0.45$, $p < 0.001$, $n = 28$ recordings from 10 animals).

Chronic stress (Social defeat) induces:

**1) a generalized (both glu and GABA)
decrease in synapse number**

and by

**2) a stress-sensitive
loss in glutamatergic cells firing synchrony**

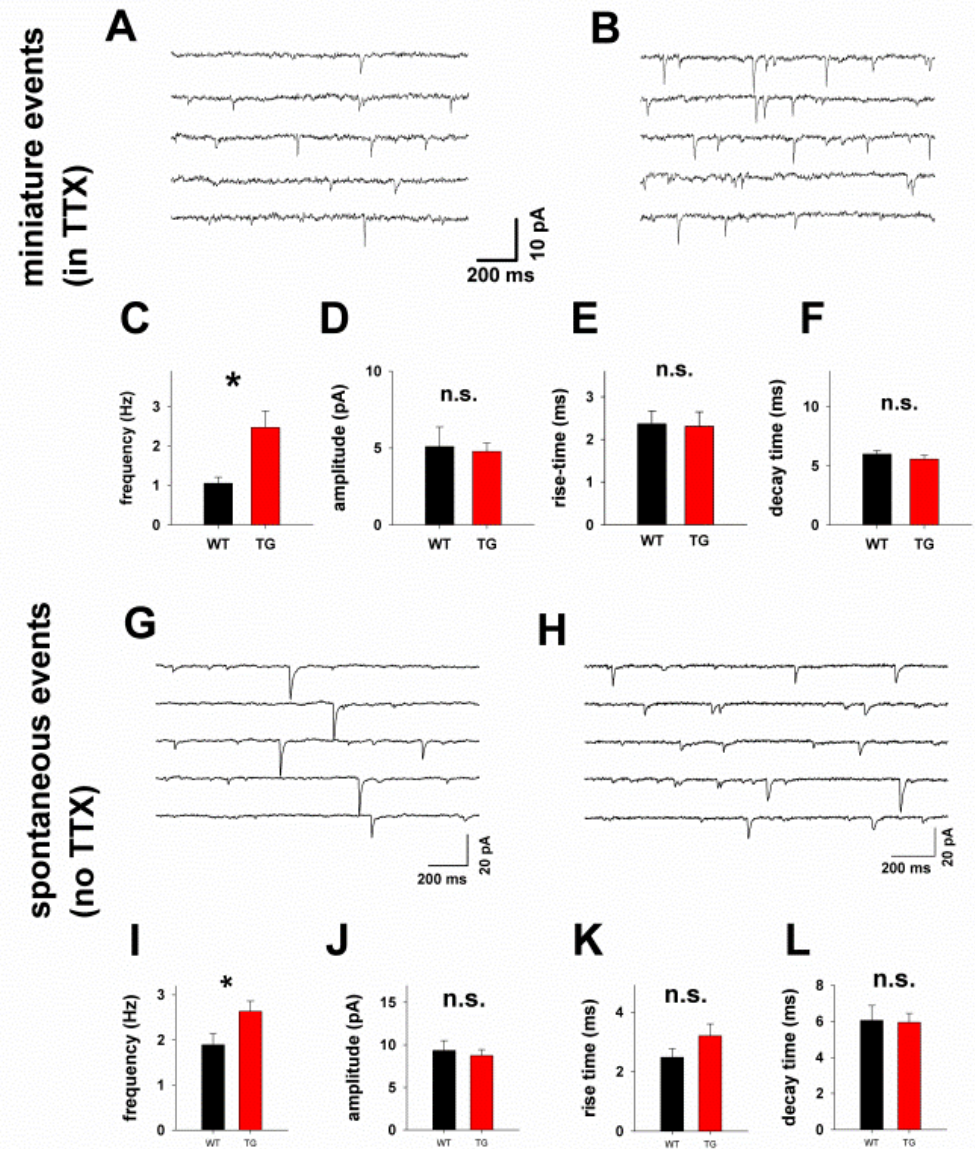
Conclusiones

- La medición de estrés de acuerdo al protocolo de medición en el Open Field (con el CD1) sugiere que la IL-6 reduce o incluso el estrés agudo (0% de Sensibles TG vs. > 10% S WT)
- El protocolo de la Derrota Social (Social Defeat) produce estrés tanto en animales WT como en TG, por lo que se sugiere que mecanismos moleculares alternativos paralelos al trans-signaling de la IL-6 son iguales de poderosos de los caminos mediados por la IL-6
- Cuando el trans-signaling de la IL-6 es presente (WT), la corteza prefrontal presenta una serie compleja de alteraciones sinápticas
- Algunas de las alteraciones sinápticas inducidas por estrés en el WT cuales son independientes del trans-signaling de la IL-6, mientras muchas otras son independientes

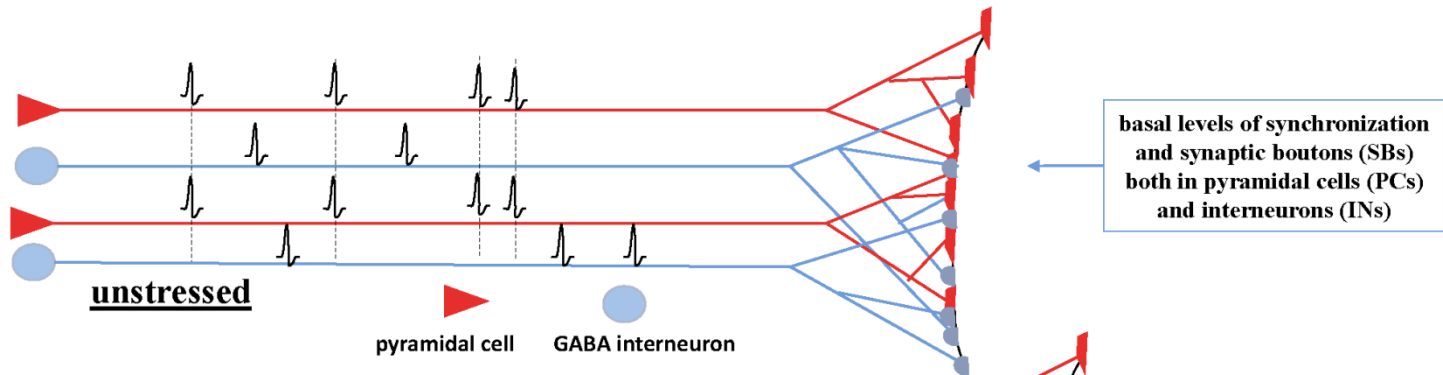


GRACIAS

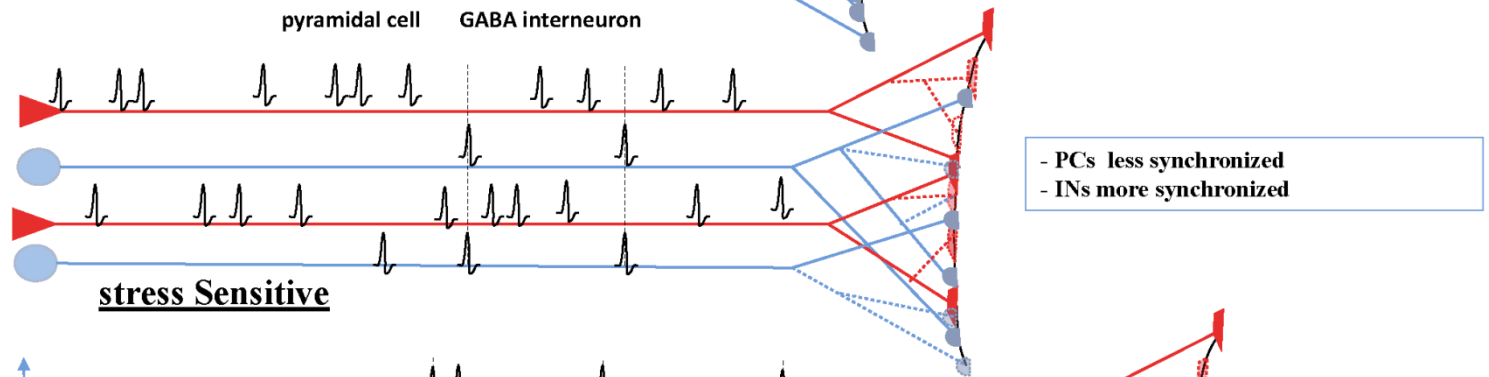
glutamatergic synaptic activity



A



B



C

