



# **UNIVERSIDAD CATÓLICA DE LA SANTÍSIMA CONCEPCIÓN**

## **FACULTAD DE MEDICINA**

TESIS DE MAGÍSTER “ESTUDIO DEL ROL DE LA MICROBIOTA  
INTESTINAL EN UN MODELO DE COMPRESIÓN CRÓNICA DE  
MÉDULA ESPINAL”

SAMIR MUSLEH VEGA

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN CIENCIAS  
BIOMÉDICAS

PROFESORA GUÍA: PIA VIDAL VERA

CO-GUÍA: ARIEL ÁVILA MACAYA

CONCEPCIÓN, 2023

## RESUMEN

**Introducción:** Las mielopatías cervicales degenerativas (MCD) son la causa más común de lesiones de médula espinal (LME) en adultos mayores. Estas se producen por una compresión crónica de médula espinal, provocando alteraciones sistémicas, incluyendo una pérdida de conexiones autónomas del sistema gastrointestinal, con consecuencias perjudiciales para la microbiota intestinal; conllevando a disbiosis intestinal. Este desbalance del microbioma ha sido asociado a mayor neuroinflamación, infiltración inmune y deterioro motor en modelos de LME inducidas por trauma. En este estudio, se presenta un modelo de MCD en ratones para analizar la influencia de la microbiota intestinal sobre la respuesta inflamatoria mediada por astrocitos y las alteraciones motoras.

**Metodología:** Se indujo MCD en ratones C57BL/6 mediante la inserción de un polímero de poliéter bajo las láminas vertebrales de C5-C6 para provocar una compresión progresiva de médula espinal. Posterior a 6 semanas desde la compresión, se administró tratamiento con antibióticos o solución vehículo durante 3 semanas. Un grupo *sham* fue incluido para su comparación. Se utilizó inmunofluorescencia con el marcador GFAP para valorar la respuesta inflamatoria. Las alteraciones motoras fueron evaluadas por *Open Field Test* (OFT) y *Horizontal Ladder Walk Test* (HLWT).

**Resultados:** La capacidad de marcha se vio afectada en las patas delanteras ( $p=0.0244$ ) y traseras ( $p=0.0112$ ) en los grupos MCD comparados con el grupo sham. Además, se observó una disminución del tiempo en movimiento en OFT en el grupo tratado con antibiótico comparado con el grupo tratado con solución vehículo y el grupo sham tratado con antibióticos ( $p=0.0427$ ). Cabe mencionar que el tratamiento antibiótico no afectó la longitud del colon ni el peso corporal.

**Conclusiones:** Los resultados sugieren que la microbiota intestinal jugaría un rol en las alteraciones motoras en un modelo murino de MCD, preservando el estado general.

## ABSTRACT

**Introducción:** Degenerative cervical myelopathies (DCM) are the most common cause of spinal cord impairment in the elderly population. It is caused by chronic compression of the spinal cord leading to multi-systemic disruptions, including a loss in the autonomous connections to the gastrointestinal (GI) tract with detrimental consequences for gut microbiota, known as gut dysbiosis. This microbiome unbalance has been associated to a higher neuroinflammation, immune infiltration and motor impairment in traumatic spinal cord injury models. In this study, we used a DCM mouse model to analyse the microbiota influence over astrocytes-mediated neuroinflammation and motor impairment.

**Methods:** DCM was induced in C57BL/6 mice by inserting an aromatic polyether material underneath the C5-C6 laminae to cause progressive compression of the cervical spinal cord. At 6 weeks of DCM induction, animals received antibiotic or vehicle treatment for 3-weeks. A sham group was included for comparison. Motor impairments were assessed using the Open Field Test and Horizontal Ladder Walk Test. Immunofluorescence was used to assess astrocytes-mediated neuroinflammation, with GFAP marker.

**Results:** Stepping function was impaired for forepaws ( $p=0.0244$ ) and hindpaws ( $p=0.0112$ ) in the antibiotic-induced dysbiosis group compared with the sham and vehicle treated groups in the HLWT. Furthermore, the antibiotic-induced dysbiosis group showed a lower movement time compared with the sham and vehicle treated groups in the OFT ( $p=0.0427$ ). Of note, antibiotic treatment did not affect colon length or body weight.

**Conclusions:** Our data suggest that gut microbiota plays a role in locomotor impairment following DCM in a mouse model. Thus, antibiotic induced-gut dysbiosis worsen locomotor function.