

REVISIÓN

Interacciones neuroinmunológicas en el ictus



M.A. Sotomayor-Sobrinó, A. Ochoa-Aguilar, L.A. Méndez-Cuesta y C. Gómez-Acevedo*

Laboratorio de Biomembranas, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Recibido el 6 de abril de 2016; aceptado el 30 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Inflamación;
Penumbra;
Neurogénesis;
Neuroprotección

Resumen

Introducción: El ictus es una de las principales causas de mortalidad en el mundo y debido al incremento en la expectativa de vida su incidencia va en aumento; sin embargo, el desarrollo de nuevos medicamentos con utilidad clínica ha sido prácticamente nulo, por lo que hasta la fecha el tratamiento de estos pacientes es muy limitado.

Desarrollo: La evidencia básica y clínica en el área señala que tras un infarto cerebral se producen una serie de cambios neuroquímicos, entre los que se encuentran: la depleción energética, la producción de radicales libres, la acumulación de calcio, la desregulación de neurotransmisores, la excitotoxicidad, y de manera tardía, la activación del sistema inmune caracterizada como inflamación. Esta respuesta del sistema inmunológico ha mostrado ser un evento central en la progresión de la patología, en el que destaca la participación de las citocinas proinflamatorias como TNF, que aumentan el daño por excitotoxicidad y por acumulación de calcio, favorecen la formación de radicales libres y en general promueven la muerte celular. Por otro lado, algunas citocinas antiinflamatorias como IL-10 e IL-4 han mostrado tener efectos neuroprotectores e incluso favorecen la recuperación de sinapsis y la neurogénesis, haciendo de la modulación de la respuesta inmunológica un área con mucho potencial terapéutico.

Conclusiones: El entendimiento de las relaciones entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso no solo nos permite entender con mayor profundidad el fenómeno del ictus, sino que también nos ofrece un nuevo arsenal de estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas que podrían mejorar la calidad de vida de las personas aquejadas por esta terrible enfermedad.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: goac@unam.mx (C. Gómez-Acevedo).

KEYWORDS

Stroke;
Inflammation;
Penumbra;
Neurogenesis;
Neuroprotection

Neuroimmunological interactions in stroke**Abstract**

Introduction: Stroke is one of the leading causes of death in the world; its incidence is increasing due to increased life expectancy. However, treatment options for these patients are limited since no clinically effective drugs have been developed to date.

Development: According to clinical evidence, a number of neurochemical changes take place after stroke, including energy depletion, increased free radical synthesis, calcium accumulation, neurotransmitter imbalance, excitotoxicity, and, at a later stage, immune system activation leading to inflammation.

Immune response has been shown to be a major factor in disease progression. The release of proinflammatory cytokines such as TNF increase brain damage secondary to excitotoxicity and calcium accumulation, and promote free radical synthesis and cell death through various mechanisms. On the other hand, certain anti-inflammatory cytokines, such as IL-10 and IL-4, have been shown to have a neuroprotective effect and even promote neurogenesis and synapse remodeling, which makes immune modulation a promising treatment approach.

Conclusions: Understanding the relationship between the immune system and the nervous system not only deepens our knowledge of stroke but also provides new diagnostic, prognostic, and therapeutic strategies that may increase the quality of life of stroke patients.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El ictus es la segunda causa de muerte y tercera causa de discapacidad en el mundo. Se estima que 16 millones de personas sufren un ictus isquémico cada año, de los cuales 6 millones mueren, y la mayoría de los pacientes quedan con secuelas importantes. Además, en muchos países, principalmente en aquellos en vías de desarrollo, esta incidencia va en aumento¹. Esta patología se caracteriza por un cese en el flujo sanguíneo en una región del cerebro, en la mayoría de los casos debido a un coágulo o trombo que obstruye los vasos cerebrales. Esta obstrucción en el flujo sanguíneo genera que las células del área mueran formando un área llamada núcleo isquémico, mientras que el tejido circundante queda en un estado de hipoperfusión, también conocido como penumbra isquémica; esta última es especialmente importante debido a que la muerte progresiva de esta área o su recuperación determina en gran parte el pronóstico y la recuperación funcional del paciente².

En este artículo revisaremos la importante relación que existe entre la activación del sistema inmunológico y el destino final de la zona de penumbra, así como las alteraciones propias del sistema inmune en respuesta al ictus.

Fisiopatología en el ictus isquémico

Con respecto a este tema existen publicadas extensas revisiones de la fisiopatología del ictus; entre estas sugerimos revisar las referencias 3, 5, 6, 7, y 8, pues aquí solo mencionaremos brevemente las generalidades.

Una vez que el flujo sanguíneo ha sido interrumpido, la falta de oxígeno y glucosa en el tejido llevan a una rápida depleción del trifosfato de adenosina (ATP), la principal

molécula energética en el cuerpo³. Esta disminución en las concentraciones de ATP impide la realización de funciones esenciales para la célula; por ejemplo, la bomba Na^+/K^+ ATPasa (sodio/potasio ATPasa) pierde su función, generando alteraciones en el potencial de membrana en reposo y acumulación de Na^+ intracelular, lo que a su vez induce la despolarización anóxica y el edema citotóxico⁴. Esta despolarización anóxica se propaga por la zona de penumbra⁴, generando una liberación no regulada y dañina de neurotransmisores como el glutamato⁵, que se cree que participa aumentando el daño del tejido cerebral⁴.

Al continuar la despolarización aumenta, de manera importante, la concentración del neurotransmisor glutamato, que al activar el receptor NMDA provoca un aumento en la conductabilidad al Na^+ , que por su efecto osmótico causa un edema citotóxico. Además, la hiperactividad del receptor NMDA aumenta también la concentración de Ca^{++} , que puede generar disfunción mitocondrial al aumentar su permeabilidad, incrementar la producción de radicales libres, activar las enzimas fosfolipasas y proteasas llamadas caspasas, propiciando la muerte celular por apoptosis^{5,6}.

De manera un poco más tardía, los componentes celulares de las células dañadas pueden activar las células del sistema inmunológico promoviendo la liberación de citocinas que mencionaremos más adelante, pero promueven la síntesis de radicales libres como el óxido nítrico (NO) con su eventual metabolismo a nitrito (NO_2) y al radical hidroxilo ($\text{OH}\bullet$); esto, aunado al daño por la isquemia, puede generar una pérdida de la permeabilidad selectiva de la barrera hematoencefálica (BHE), permitiendo la entrada de sustancias potencialmente tóxicas al sistema nervioso central, además de reclutar un mayor número de células del sistema inmunológico a través de moléculas de adhesión (ICAM y VCAM)^{8,9}.

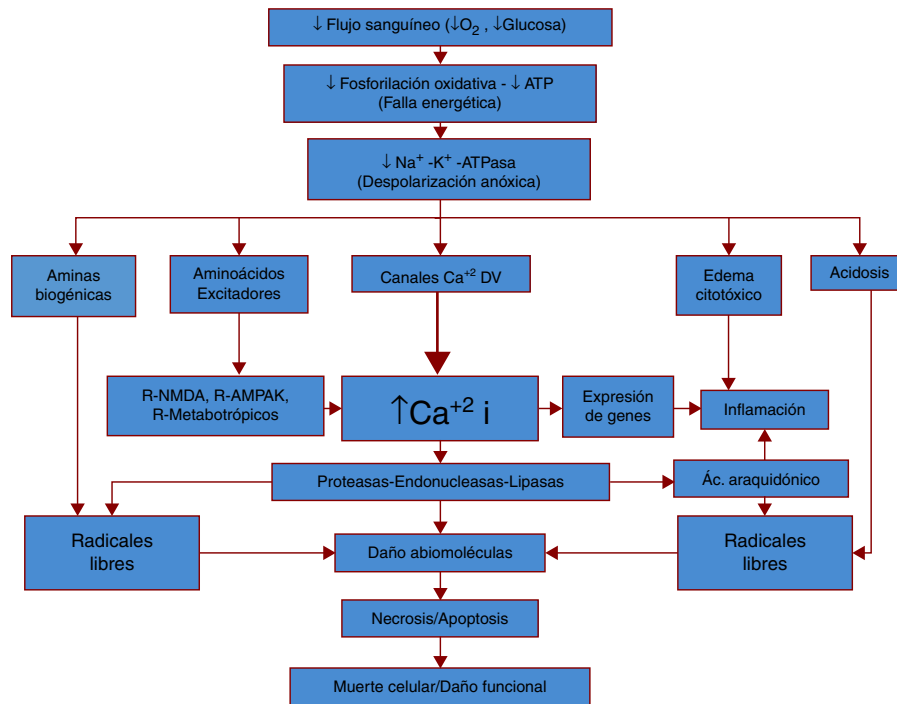


Figura 1 Fisiopatología general del ictus isquémico.

La fisiopatología del ictus comienza con una disminución importante del flujo sanguíneo y por lo tanto de oxígeno y glucosa, sustratos energéticos esenciales para el funcionamiento neuronal. Con la pérdida de estos sustratos disminuye la producción energética (ATP), llevando a una disfunción en numerosos procesos, siendo uno de los más importantes la bomba Na^+/K^+ ATPasa, la cual al presentar disfunción genera despolarizaciones anóxicas. Al darse estas despolarizaciones sin los elementos metabólicos necesarios para su control, la neurona sufre una acumulación de neurotransmisores y otras aminas, lo que conlleva un aumento tóxico de radicales libres, calcio, agua e hidrogeniones. En respuesta se genera una respuesta inflamatoria importante y estos cambios llevan a la muerte celular y al daño funcional.

La [figura 1](#) representa de manera simplificada la fisiopatología general del ictus isquémico.

Respuesta inflamatoria

El daño celular general y la liberación de distintos componentes celulares darán lugar a una reacción inflamatoria en el sitio del cerebro afectado; los componentes de esta reacción modularán de manera importante la respuesta de la región de penumbra, pudiendo agravar el daño o ser neuroprotectores.

Uno de los primeros pasos de esta respuesta es la detección de patrones moleculares de daño (*damage associated molecular patterns* [DAMP]) por parte de los receptores del sistema inmunológico innato tipo toll (*toll like receptors* [TLR]) presentes principalmente en la microglía, aunque también en menor concentración en el endotelio y los astrocitos^{10,11}. La activación de varios de estos receptores lleva a la secreción de numerosos componentes importantes de la respuesta inmunológica, entre los que encontramos citocinas, quimiocinas, la inducción enzimática de la óxido nítrico sintasa (iNOS) y de la ciclo oxigenasa 2 (COX2), con el aumento subsecuente de óxido nítrico y

prostaglandina E2 (PGE2), mieloperoxidasas y el reclutamiento de más componentes celulares y no celulares del sistema inmunológico^{10,12}.

La importancia de los TLR ha sido demostrada en ensayos experimentales de obstrucción de la arteria cerebral media, donde un ratón mutante que no expresa TLR 4 presenta infartos más pequeños, así como un mejor estado neurológico en una batería estandarizada, además de menor actividad de iNOS y COX2, gelatinasa B (proteasa implicada en la transformación hemorrágica de los infartos cerebrales) y un nivel menor de malondialdehído, importante marcador de actividad de radicales libres; sin embargo no hubo diferencias significativas en los niveles de citocinas¹².

A pesar de la protección que presenta el ratón mutante para TLR 4, su papel no es tan sencillo; por ejemplo, al administrar lipopolisacárido (LPS) —un producto bacteriano que activa al TLR 4— previo al daño isquémico, este resulta neuroprotector en un fenómeno conocido como preconditionamiento¹³.

Durante el preconditionamiento, la exposición al LPS modifica la respuesta del TLR 4 al reclutar la vía de señalización TRIF-IRF3, en lugar de la MyD88 clásica para este receptor, causando un aumento en la concentración de interferón beta ($\text{INF-}\beta$), que como veremos más adelante tiene un importante potencial neuroprotector¹³.

Ahora revisaremos algunos de los componentes específicos de la respuesta inmunológica y su papel en el infarto cerebral.

Astroцитos

Como parte integral de la sinapsis los astroцитos responden de manera temprana al evento isquémico. Como hemos mencionado previamente, estas células pueden ser activadas por moléculas asociadas al daño celular a través de los receptores tipo toll, así como también por la presencia de citocinas en el medio. Por cualquiera de los 2 mecanismos, el evento isquémico induce en los astroцитos una respuesta llamada astrogliosis, siendo de especial importancia el segundo mensajero STAT 3 que genera el cambio fenotípico¹⁴.

La astrogliosis puede aislar el tejido dañado e impedir la propagación de este daño al generar una banda alrededor del sitio de insulto, captura células proinflamatorias, previene el aumento de volumen del infarto y mejora el pronóstico funcional en animales^{14,15}.

La ablación de STAT 3 asociada al segundo mensajero específico de glía, la proteína ácida glial fibrilar (GFAP), disminuye la migración de estas células así como su capacidad de aislar el tejido dañado en un modelo de daño medular¹⁴, mientras que en un modelo donde se inhibía al segundo mensajero Socs3 (principal inhibidor de STAT 3) aumentando su actividad, los ratones presentaban una mejor contracción del tejido dañado y una mayor recuperación funcional¹⁶.

Los mecanismos de neuroprotección mediados por el astroцитo son diversos. Entre ellos se encuentra la activación de importantes antioxidantes como el glutatión¹⁷, la secreción de neurotrofinas como GDNF que inhiben el proceso de apoptosis^{18,19} y mediante el metabolismo de numerosos neurotransmisores, principalmente el glutamato, para prevenir la excitotoxicidad entre otros^{20,21}. Para una revisión detallada de la función y cambios de los astroцитos sugerimos consultar la referencia 20.

Es esta última propiedad de las células astrogliales la que se ha buscado explotar de manera más efectiva; es decir, se ha observado que el aumento dirigido del transportador GLT1 en ratones disminuye el volumen de tejido infartado, mejorando el pronóstico funcional del animal al reducir la concentración de glutamato que se vierte al tejido no infartado y en general disminuyendo la muerte celular después de la ligadura de la arteria cerebral media²¹.

En este sentido varios medicamentos han mostrado compartir este mecanismo de acción, haciéndolos interesantes dianas terapéuticas a estudiar: el tamoxifeno²², ya usado en la profilaxis de cáncer de mama, el riluzol²³, usado en la esclerosis lateral amiotrófica, y el antibiótico ceftriaxona²⁴; este último ha sido usado en modelos de infarto cerebral, mostrando una mejoría en la supervivencia y la recuperación funcional²⁴. A pesar de la función protectora que la astrogliosis ha demostrado, también puede aumentar el daño, al secretar citocinas proinflamatorias como TNF, IL-6, etc. Además de secretar proteoglicanos condroitin sulfato, un importante inhibidor del crecimiento axonal y la sinaptogénesis, la administración de condroitinasa ha mostrado mejorar la recuperación funcional posterior a un daño espinal²⁵.

Microglía/macrófagos

Las células de la microglía son el principal componente del sistema inmunológico presente en el cerebro; de manera basal presentan una movilización extensa por toda la masa encefálica y son capaces de responder de una manera progresiva a diferentes señales de daño (para una revisión detallada ver la referencia 26). Entre los principales determinantes de la función microglial se encuentra el microambiente citocinérgico, donde la activación por INF- γ causa una polarización hacia un fenotipo altamente proinflamatorio y asociado a neurodegeneración (M1), mientras que la IL-4 permite la diferenciación hacia un estado que favorece la neurogénesis, oligodendrogénesis y resulta antiinflamatorio (M2)^{26,27}.

A pesar de la dualidad característica de las células microgliales, su papel durante el infarto cerebral parece ser en general protector; por ejemplo, en un modelo que permite detener a las células microgliales durante su proliferación usando ganciclovir (se usó un ratón mutante que expresa el gen del virus herpes simple acoplado al promotor de células mieloides CD11b), al impedir la proliferación microglial se encontró un aumento del tamaño del infarto, del número de neuronas en apoptosis y de las alteraciones conductuales, lo cual no sucedía en los animales sin la mutación que recibían ganciclovir²⁸.

Al estudiar la dinámica de las células de la microglía en un modelo de oclusión de la arteria cerebral media en ratones, se encontró que la expresión de genes del fenotipo M2 prevalece del día 1 hasta el día 5 postisquemia, mientras que los genes típicos del fenotipo M1 empiezan a expresarse el día 3 y se mantienen hasta el día 14²⁷. Esto adquiere especial relevancia al considerar que en experimentos donde se cultivan neuronas en condiciones de privación de oxígeno y glucosa, y se les agrega microglía que ha sido diferenciada hacia M1, la supervivencia neuronal se reduce de manera importante, mientras que si han sido diferenciadas hacia M2 la supervivencia aumenta²⁷.

Como estrategia terapéutica, el uso de las células microgliales ha encontrado el avance más significativo con el uso del antibiótico minociclina, cuya administración ha demostrado neuroprotección, menor apoptosis neuronal, menor volumen de infarto y mejor recuperación funcional en ratones²⁹.

Debido a la seguridad de este medicamento, así como a la experiencia ya existente en el ámbito de la clínica, la minociclina es una fuente activa de investigación en humanos como tratamiento neuroprotector en el ictus, sin embargo ha arrojado resultados mixtos^{30,31}.

Otros componentes celulares

Debido al proceso inflamatorio y a la disfunción de la barrera hematoencefálica, las células del sistema inmunológico periférico pueden acceder al cerebro, modificando el proceso patológico; esto se ha visto que sucede tan pronto como a las 24 h, siendo los neutrófilos de los primeros que aparecen³², surgiendo a continuación macrófagos a partir del día 3 y hasta el día 7³³, y de manera un poco más tardía, otros componentes como los linfocitos T y B. Cada uno de

estos grupos celulares ha mostrado una participación muy importante en la fisiopatología del infarto cerebral.

Los neutrófilos, como ya hemos mencionado, son de las primeras células en responder. Estos han sido evidenciados como esencialmente neurotóxicos, y en seres humanos se ha correlacionado la cuenta de neutrófilos en plasma con un peor pronóstico después de un infarto cerebral³⁴, mientras que en modelos animales, el tratamiento con el anticuerpo monoclonal RP3 (el cual es específico para neutrófilos) previene su infiltración al sistema nervioso central, reduce el edema y disminuye el volumen del infarto^{35,36}.

Al ser activados, los neutrófilos generan una disfunción importante y permanente de la BHE; esto es en gran parte debido a la liberación de gelatinasa (metaloproteinasa de la matriz extracelular 9 [MMP 9]), del cual son la principal fuente^{36,37}. La presencia de la gelatinasa y la disfunción de la BHE han mostrado ser partes esenciales en la transformación de un infarto de isquémico a hemorrágico en animales y humanos^{38,39}.

En modelos animales con ratones mutantes que sobreexpresan el inhibidor de metaloproteinasas TIMP-1, tras realizarles una ligadura de arteria carótida presentan una neuroprotección robusta en comparación con los ratones silvestres, con infartos más pequeños, una mayor integridad de la BHE y menor infiltración por leucocitos^{39,40}.

Los linfocitos, a diferencia de las otras células del sistema inmunológico, han sido asociados con una mayor

recuperación postinfarto cerebral en la escala NIHSS³⁴. Entre los linfocitos, los más estudiados han sido los T helper (TH); estos, al igual que la microglía, presentan una respuesta polarizada en la que los TH1 secretan principalmente TNF, INF e IL-6, mientras que los TH2 secretan IL-4⁴¹.

Esta diferenciación funcional no solo afecta la progresión del infarto cerebral y la recuperación funcional (siendo el TH2 neuroprotector), sino que también dirige la respuesta inmunológica periférica a otros insultos. Se ha demostrado que entre las manifestaciones postinfarto cerebral hay un número menor de linfocitos T en el bazo, en el timo, en los nódulos linfáticos y en la barrera hematointestinal, posiblemente debido a un nivel elevado de apoptosis por la actividad del sistema nervioso simpático. La polarización TH2 y la reducción absoluta en el número de linfocitos predispone a infecciones subsecuentes, fenómeno llamado inmunosupresión postinfarto cerebral⁴²⁻⁴⁴.

Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF- α)

El TNF, como hemos visto antes, es de las primeras citocinas secretadas en el infarto cerebral y tiene implicaciones importantes en la supervivencia o muerte celular.

El TNF- α puede tener efectos protectores o citotóxicos dependiendo del medio celular en el que se encuentre; al

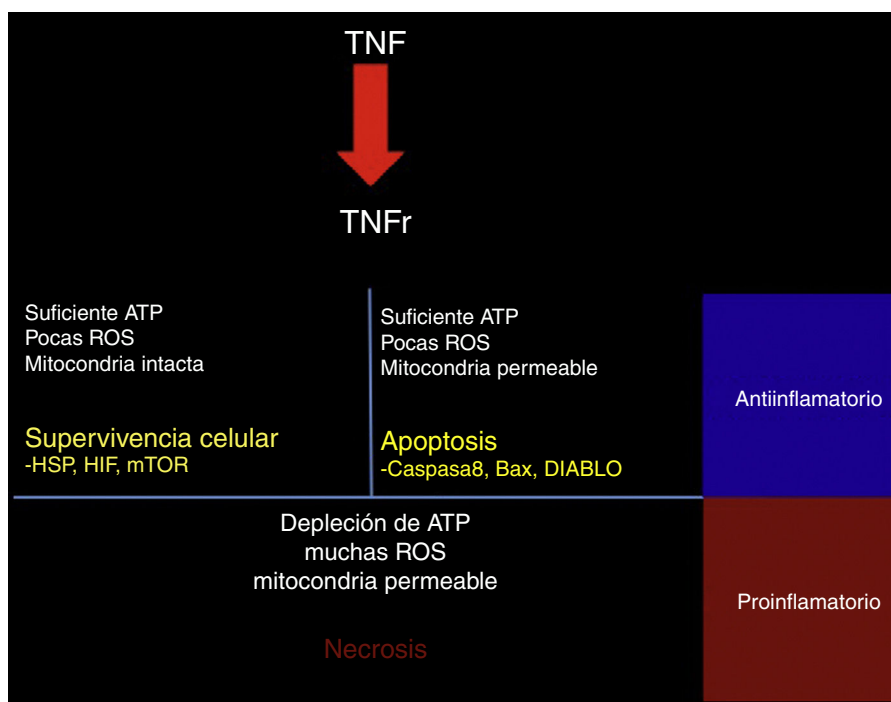


Figura 2 Respuesta al TNF. Al activarse, el receptor de TNF activa mecanismos de señalización intracelular dependientes del estado metabólico de la célula; si presenta aún suficiente ATP, pocas especies reactivas de oxígeno (ROS) y la membrana mitocondrial permanece impermeable, la célula activa las proteínas de choque térmico (HSP), el factor inducible de hipoxia (HIF) y el blanco de la rapamicina de mamíferos (mTOR). Si presenta suficiente ATP, pocas ROS, pero la mitocondria es permeable, se activan las vías proapoptóticas a través de los mediadores caspasa 8, Bax y DIABLO.

Por último, si hay una profunda depleción de ATP, una gran cantidad de ROS y una mitocondria en franca disfunción, la célula hará necrosis. En el contexto del tejido, las células que sobreviven o que hacen apoptosis generan un estímulo antiinflamatorio y citoprotector, mientras que la necrosis es un importante estímulo proinflamatorio.

ser evaluado a través de un modelo matemático, con las diferentes interacciones se encontró que la activación de su receptor TNFR conlleva la activación de una de las 3 vías de señalización. Primero la vía RIP1-NFκB, asociada a supervivencia celular, inhibición de la apoptosis y necrosis, e incluso a un aumento en la resistencia al daño subsecuente. Esta vía se ve favorecida por un medio con baja actividad de especies reactivas al oxígeno (ROS), niveles elevados de ATP y una alta actividad de NFκB⁴⁵ (fig. 2).

La segunda vía es favorecida con concentraciones altas de ATP asociadas a un aumento en la permeabilidad mitocondrial y a una concentración intermedia de ROS; los mediadores en esta vía son la caspasa 8-caspasa 3 y generan la respuesta de apoptosis⁴⁵.

Por último, en situaciones con concentraciones elevadas de ROS, bajo ATP y una mayor permeabilidad mitocondrial, hay un aumento en la actividad del mediador RIP3 y se genera necrosis⁴⁵ (fig. 2). El destino de cada célula es importante para el ambiente tisular, ya que la supervivencia celular y la apoptosis generan respuestas antiinflamatorias, mientras que la necrosis es un importante promotor de la inflamación⁴⁶.

Además del efecto directo sobre la supervivencia celular, el TNF-α potencia la excitotoxicidad^{47,48}, puede aumentar el flujo de calcio a través de la expresión de la subunidad GluR2 del receptor AMPA⁴⁹, puede favorecer la liberación de más TNF, BDNF y glutamato por parte de

las células microgliales^{50,51}, en el astrocito —a ciertas concentraciones— bloquea la expresión del recaptador de glutamato GLT 1, siendo revertido el proceso al bloquear esta citocina o el BDNF^{52,53}.

Interferon gamma (INF-γ)

Esta citocina presenta también importantes funciones en el cerebro; por ejemplo, causa la polarización de las células del sistema inmune hacia M1, aumenta la expresión de los receptores para TNF y Fas, aumentando la sensibilidad a la apoptosis, y aumenta la actividad de enzimas encargadas de la producción de radicales libres como iNOS y la síntesis y liberación de quimiocinas⁵⁴.

Entre las quimiocinas sobreexpresadas se encuentra IP 10 o CXCL10. Esta es un potente atrayente de linfocitos TH1 al tiempo que inhibe la migración y el cambio fenotípico a TH2; también aumenta la producción de INF-γ por parte de la microglía, generando una retroalimentación positiva⁵⁵.

En modelos animales, la esplenectomía o el tratamiento con un anticuerpo policlonal contra INF redujo de manera significativa el tamaño del infarto y la recuperación funcional. Por otro lado, la IL-10 inhibe la producción de manera endógena de INF-γ, haciéndolo una terapia interesante^{54,55}.

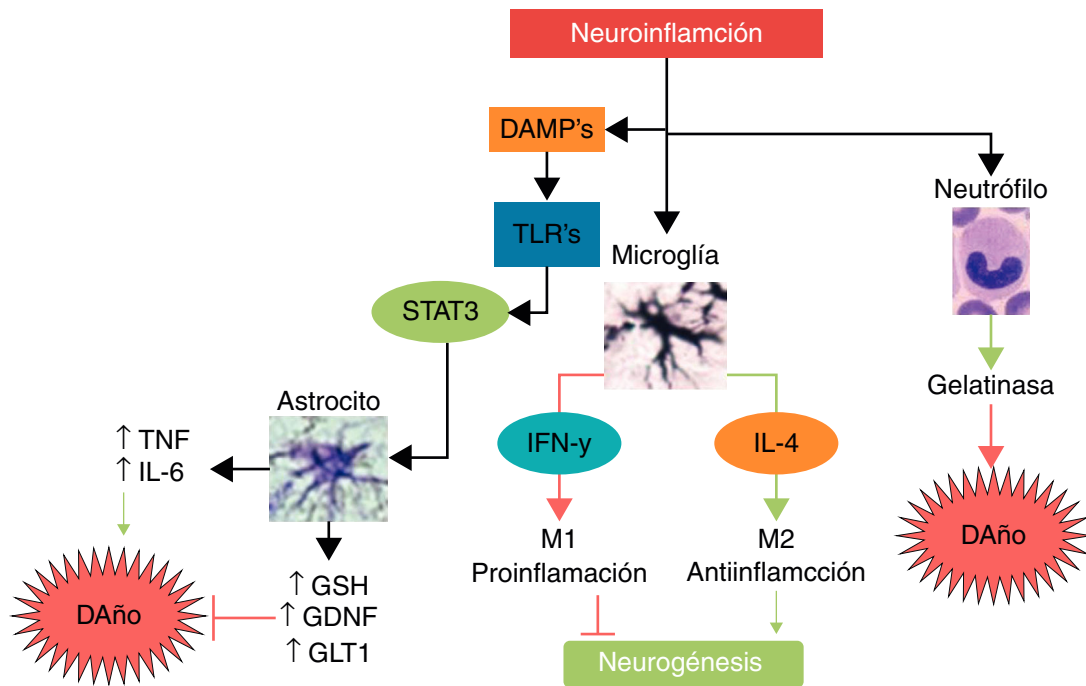


Figura 3 Principales mecanismos de daño y neuroprotección asociados a la neuroinflamación. La neuroinflamación no es un estímulo neurotóxico *per se*; al darse la activación inmunológica, las principales células que responden son las del sistema inmune innato tal como neutrófilos, microglía y astrocitos. Mientras que los neutrófilos son predominantemente neurotóxicos, la microglía y la astrogliá pueden expresar fenotipos neuroprotectores. La microglía, dependiendo de la intensidad y del tipo de estímulo, puede cambiar a un fenotipo M1 con liberación de INF-γ, lo cual conlleva un mayor daño y una inhibición de la neurogénesis, mientras que el fenotipo M2 secreta IL-4, siendo antiinflamatorio y favoreciendo la neurogénesis y la neuroprotección. La astrogliá, al ser activada por las moléculas de daño y dependiendo del receptor TLR que sea activado, puede secretar TNF e IL-6 favoreciendo el daño neuronal, o secretar factores neuroprotectores como el antioxidante GSH, el factor de crecimiento GDNF y el transportador GLT1.

Interleucina 10 (IL-10)

Esta es la principal citocina antiinflamatoria; como se ha mencionado antes, genera una polarización de las células inmunológicas al fenotipo M2, disminuye la migración de células proinflamatorias a través del endotelio, favorece la liberación de otras citocinas neuroprotectoras como IL-4, mientras que disminuye la secreción de TNF, IL-1, INF, y disminuye la producción de radicales libres y quimiocinas, entre otros efectos potencialmente protectores, tras un infarto cerebral⁵⁶. En modelos animales de infarto cerebral, la IL-10 ha mostrado una importante disminución del volumen del infarto, así como menos déficits neurológicos^{57,58}. En la [figura 3](#) presentamos un resumen de algunas de las vías de daño y neuroprotección ante la neuroinflamación.

Neurogénesis

Durante la isquemia se ha observado que la neurogénesis puede aumentar en el giro dentado del hipocampo, principalmente en los modelos de isquemia focal⁵⁹⁻⁶³. Sin embargo, aún no se ha establecido de manera determinante si esta activación tiene un rol en la recuperación de las funciones deterioradas por el evento isquémico. La proliferación y maduración de nuevas neuronas depende de diversos factores, entre los que destaca la inflamación^{64,65}.

Los estudios muestran que la respuesta neurogénica puede modularse por la activación de la microglía en un evento isquémico, pero depende de si se encuentra en un estado proinflamatorio M1 o antiinflamatorio M2, inhibiéndola o favoreciéndola de manera respectiva⁶⁶⁻⁶⁹.

Estudios *in vivo* e *in vitro* mostraron que la microglía en sus estados 2 y 3 favorece la neurogénesis en GD del hipocampo a través de la secreción de TGF- β y IL-4⁷¹. Además, la IL-15 tiene un rol importante en la zona subventricular de los ventrículos laterales al favorecer la proliferación de células progenitoras y su diferenciación neuronal⁷². Adicionalmente, la regulación de la IL-15 en un modelo de Alzheimer en ratones mostró que aumenta la neurogénesis *in vivo* y aumenta la proliferación de células progenitoras *in vitro*⁷³. En cambio, factores como el TNF- α han mostrado que pueden inhibir la formación de nuevas neuronas en el hipocampo^{71,74,75}. También se ha demostrado que la secreción de IL-1 β disminuye la neurogénesis^{76,77}, y la sobreexpresión de esta en ratones disminuye la diferenciación neuronal y sobrevivencia de nuevas neuronas^{78,79}.

Recientemente se ha sugerido que el pretratamiento con antidepresivos, de la familia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), puede mejorar las alteraciones producidas por el evento isquémico en la clínica⁸⁰, y en modelos de isquemia en animales^{81,82}. Sin embargo el proceso no es claro. Algunas investigaciones sugieren que los ISRS como fluoxetina y citalopram inhiben la liberación de IL-1 β , TNF- α y óxido nítrico por parte de la microglía activada, así como la liberación de glutamato y D-serina, favoreciendo la sobrevivencia de neuronas corticales en un modelo *in vitro* de hipoxia⁸³. Este mismo efecto ha sido evaluado en un modelo *in vitro* de inflamación por administración de LPS, donde los ISRS también redujeron la liberación de TNF- α y óxido nítrico, sugiriendo un efecto antiinflamatorio⁸⁴. Sin

embargo, habrá que realizar más estudios para considerar seriamente los antidepresivos como estrategias terapéuticas ante un evento de isquemia cerebral.

Conclusiones

Nuestra comprensión de las interacciones que presentan el cerebro y el sistema inmune crecen rápidamente, y con esto también las estrategias terapéuticas que podemos desarrollar para patologías tan relevantes como el ictus isquémico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Bennett DA, Moran AE, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383:245–54. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61953-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61953-4).
2. Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the ischemic penumbra. *Stroke*. 2011;42(Suppl. 1):S7–11. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596684>.
3. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7:378–85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x>.
4. Jarvis CR, Anderson TR, Andrew RD. Anoxic depolarization mediates acute damage independent of glutamate in neocortical brain slices. *Cereb Cortex*. 2001;11:249–59. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/11.3.249>.
5. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2014;115:157–88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.006>.
6. Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802:80–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.09.003>.
7. Ölmez I, Ozyurt H. Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease. *Neurochem Int*. 2012;60:208–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2011.11.009>.
8. Garbuzova-Davis S, Rodrigues MCO, Hernandez-Ontiveros DG, Tajiri N, Frisina-Deyo A, Boffeli SM, et al. Blood-brain barrier alterations provide evidence of subacute diaschisis in an ischemic stroke rat model. *PLoS One*. 2013;8:e63553. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063553>.
9. Yilmaz G, Granger D. Leukocyte recruitment and ischemic brain injury. *Neuromolecular Med*. 2010;12:193–204. <http://dx.doi.org/10.1007/s12017-009-8074-1.Leukocyte>.
10. Olson JK, Miller SD. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. *J Immunol*. 2004;173:3916–24. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.173.6.3916>.
11. Zarembek KA, Godowski PJ. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. *J Immunol*. 2002;168:554–61. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.168.2.554>.

12. Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. Toll-like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke. *Circulation*. 2007;115:1599–608, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.603431>.
13. Marsh B, Stevens SL, Packard AEB, Gopalan B, Hunter B, Leung PY, et al. Systemic lipopolysaccharide protects the brain from ischemic injury by reprogramming the response of the brain to stroke: A critical role for IRF3. *J Neurosci*. 2009;29:9839–49, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2496-09.2009>.
14. Herrmann JE, Imura T, Song B, Qi J, Ao Y, Nguyen TK, et al. STAT3 is a critical regulator of astrogliosis and scar formation after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2008;28:7231–43, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1709-08.2008>.
15. Wanner IB, Anderson MA, Song B, Levine J, Fernandez A, Gray-Thompson Z, et al. Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3-dependent mechanisms after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2013;33:12870–86, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2121-13.2013>.
16. Okada S, Nakamura M, Katoh H, Miyao T, Shimazaki T, Ishii K, et al. Conditional ablation of Stat3 or Socs3 discloses a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury. *Nat Med*. 2006;12:829–34, <http://dx.doi.org/10.1038/nm1425>.
17. Bell KFS, Fowler JH, Al-Mubarak B, Horsburgh K, Hardingham GE. Activation of Nrf2-regulated glutathione pathway genes by ischemic preconditioning. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;2011, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/689524>.
18. Saha RN, Liu X, Pahan K. Up-regulation of BDNF in astrocytes by TNF-alpha: A case for the neuroprotective role of cytokine. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006;1:212–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-006-9020-8>.
19. Airaksinen MS, Saarna M. The GDNF family: Signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:383–94, <http://dx.doi.org/10.1038/nrn812>.
20. Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci*. 2009;32:638–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2009.08.002>.
21. Harvey BK, Airavaara M, Hinzman J, Wires EM, Chiocco MJ, Howard DB, et al. Targeted over-expression of glutamate transporter 1 (GLT-1) reduces ischemic brain injury in a rat model of stroke. *PLoS One*. 2011;6:1–7, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022135>.
22. Karki P, Webb A, Smith K, Lee K, Son D-S, Aschner M, et al. cAMP response element-binding protein (CREB) and nuclear factor (B) mediate the tamoxifen-induced up-regulation of glutamate transporter 1 (GLT-1) in rat astrocytes. *J Biol Chem*. 2013;288:28975–86, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M113.483826>.
23. Carbone M, Duty S, Rattray M. Riluzole elevates GLT-1 activity and levels in striatal astrocytes. *Neurochem Int*. 2012;60:31–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2011.10.017>.
24. Thöne-Reineke C, Neumann C, Namsolleck P, Schmerbach K, Krikov M, Scheff JH, et al. The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone, dramatically improves survival, increases glutamate uptake and induces neurotrophins in stroke. *J Hypertens*. 2008;26:2426–35, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328313e403>.
25. Bradbury EJ, Moon LDF, Popat RJ, King VR, Bennett GS, Patel PN, et al. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature*. 2002;416:636–40, <http://dx.doi.org/10.1038/416636a>.
26. Hanisch U-K, Kettenmann H. Microglia: Active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci*. 2007;10:1387–94, <http://dx.doi.org/10.1038/nn1997>.
27. Hu X, Li P, Guo Y, Wang H, Leak RK, Chen S, et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2012;43:3063–70, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.659656>.
28. Lalancette-Hébert M, Gowing G, Simard A, Weng YC, Kriz J. Selective ablation of proliferating microglial cells exacerbates ischemic injury in the brain. *J Neurosci*. 2007;27:2596–605, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5360-06.2007>.
29. Matsukawa N, Yasuhara T, Hara K, Xu L, Maki M, Yu G, et al. Therapeutic targets and limits of minocycline neuroprotection in experimental ischemic stroke. *BMC Neurosci*. 2009;10:126, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-10-126>.
30. Kohler E, Prentice DA, Bates TR, Hankey GJ, Claxton A, van Heerden J, et al. Intravenous minocycline in acute stroke: A randomized, controlled pilot study and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:2493–9, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.000780>.
31. Padma Srivastava M, Bhasin A, Bhatia R, Garg A, Gaikwad S, Prasad K, et al. Efficacy of minocycline in acute ischemic stroke: A single-blinded, placebo-controlled trial. *Neurol India*. 2012;60:23–8.
32. Price CJS, Menon DK, Peters AM, Ballinger JR, Barber RW, Balan KK, et al. Cerebral neutrophil recruitment, histology, and outcome in acute ischemic stroke: An imaging-based study. *Stroke*. 2004;35:1659–64, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000130592.71028.92>.
33. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010;87:779–89, <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.1109766>.
34. Kim J, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 2012;222:464–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.042>.
35. Shiga Y, Onodera H, Kogure K, Yamasaki Y, Yashima Y, Syozuhara H, et al. Neutrophil as a mediator of ischemic edema formation in the brain. *Neurosci Lett*. 1991;125:110–2, [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(91\)90003-C](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(91)90003-C).
36. Morancho A, Rosell A, García-Bonilla L, Montaner J. Metalloproteinase and stroke infarct size: Role for anti-inflammatory treatment? *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1207:123–33, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05734.x>.
37. Asahi M, Asahi K, Jung JC, del Zoppo GJ, Fini ME, Lo EH. Role for matrix metalloproteinase 9 after focal cerebral ischemia: Effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20:1681–9, <http://dx.doi.org/10.1097/00004647-200012000-00007>.
38. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39:1121–6, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.500868>.
39. Matsuo Y, Onodera H, Shiga Y, Nakamura M, Ninomiya M, Kihara T, et al. Correlation between myeloperoxidase-quantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat. Effects of neutrophil depletion. *Stroke*. 1994;25:1469–75, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.25.7.1469>.
40. Chaturvedi M, Kaczmarek L. MMP-9 inhibition: A therapeutic strategy in ischemic stroke. *Mol Neurobiol*. 2014;49:563–73, <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-013-8538-z>.
41. Theodorou GL, Marousi S, Ellul J, Mougiou A, Theodori E, Moutzaki A, et al. T helper 1 (Th1)/Th2 cytokine expression shift of peripheral blood CD4+ and CD8+ T cells in patients at the post-acute phase of stroke. *Clin Exp Immunol*. 2008;152:456–63, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03650.x>.
42. Liesz A, Hagmann S, Zschoche C, Adamek J, Zhou W, Sun L, et al. The spectrum of systemic immune alterations after

- murine focal ischemia: Immunodepression versus immunomodulation. *Stroke*. 2009;40:2849–58, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.549618>.
43. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med*. 2003;198:725–36, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20021098>.
 44. Martin A, Aguirre J, Sarasa-Renedo A, Tsoukatou D, Garofalakis A, Meyer H, et al. Imaging changes in lymphoid organs in vivo after brain ischemia with three-dimensional fluorescence molecular tomography in transgenic mice expressing green fluorescent protein in T lymphocytes. *Mol Imaging*. 2008;7:157–67, <http://dx.doi.org/10.2310/7290.2008.00016>.
 45. Calzone L, Tournier L, Fourquet S, Thieffry D, Zhivotovsky B, Barillot E, et al. Mathematical modelling of cell-fate decision in response to death receptor engagement. *PLoS Comput Biol*. 2010;6:e1000702, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000702>.
 46. Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis: An ordered cellular explosion. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11:700–14, <http://dx.doi.org/10.1038/nrm2970>.
 47. Gelbard HA, Dzenko KA, DiLoreto D, del Cerro C, del Cerro M, Epstein LG. Neurotoxic effects of tumor necrosis factor alpha in primary human neuronal cultures are mediated by activation of the glutamate AMPA receptor sub-type: Implications for AIDS neuropathogenesis. *Dev Neurosci*. 1993;15:417–22.
 48. Chao CC, Hu S. Tumor necrosis factor-alpha potentiates glutamate neurotoxicity in human fetal brain cell cultures. *Dev Neurosci*. 1994;16:172–9.
 49. Ferguson AR, Christensen RN, Gensel JC, Miller BA, Sun F, Beattie EC, et al. Cell death after spinal cord injury is exacerbated by rapid TNF-induced trafficking of GluR2-lacking AMPARs to the plasma membrane. *J Neurosci*. 2008;28:11391–400, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3708-08.2008>.
 50. Takeuchi H, Jin S, Wang J, Zhang G, Kawanokuchi J, Kuno R, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of activated microglia in an autocrine manner. *J Biol Chem*. 2006;281:21362–8, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M600504200>.
 51. Kuno R, Wang J, Kawanokuchi J, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A. Autocrine activation of microglia by tumor necrosis factor-alpha. *J Neuroimmunol*. 2005;162:89–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.01.015>.
 52. Dumont AO, Goursaud S, Desmet N, Hermans E. Differential regulation of glutamate transporter subtypes by pro-inflammatory cytokine TNF- α in cortical astrocytes from a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2014;9:e97649, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0097649>.
 53. Leung L, Cahill CM. TNF- α and neuropathic pain — a review. *J Neuroinflammation*. 2010;7:1–11, <http://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-7-27>.
 54. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : An overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75:163–89, <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0603252>. *Journal*.
 55. Seifert HA, Collier LA, Chapman CB, Benkovic SA, Willing AE, Pennypacker KR. Pro-inflammatory interferon gamma signaling is directly associated with stroke induced neurodegeneration. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014;9:679–89, <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-014-9560-2>.
 56. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71–109, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>.
 57. Ooboshi H, Ibayashi S, Shichita T, Kumai Y, Takada J, Ago T, et al. Postischemic gene transfer of interleukin-10 protects against both focal and global brain ischemia. *Circulation*. 2005;111:913–9, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000155622.68580.DC>.
 58. Ren X, Akiyoshi K, Dziennis S, Vandenbark AA, Herson PS, Hurn PD, et al. Regulatory B cells limit CNS inflammation and neurologic deficits in murine experimental stroke. *J Neurosci*. 2011;31:8556–63, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1623-11.2011>.
 59. Sun X, Sun X, Liu T, Zhao M, Zhao S, Xiao T, et al. Fluoxetine enhanced neurogenesis is not translated to functional outcome in stroke rats. *Neurosci Lett*. 2015;603:31–6.
 60. Manzanero S, Erion JR, Santro T, Steyn F, Chen C, Arumugam TV, et al. Intermittent fasting attenuates increases in neurogenesis after ischemia and reperfusion and improves recovery. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34:897–905.
 61. Fan W, Dai Y, Xu H, Zhu X, Cai P, Wang L, et al. Caspase-3 modulates regenerative responses after stroke. *Stem Cells*. 2014;32:473–86.
 62. Spaccapelo L, Galantucci M, Neri L, Contri M, Pizzala R, d'Amico R, et al. Up-regulation of the canonical Wnt-3A and Sonic hedgehog signaling underlies melanocortin-induced neurogenesis after cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol*. 2013;707:78–86.
 63. Quintard H, Borsotto M, Veyssiere J, Gandin C, Labbal F, Widmann C, et al. MLC901, a traditional Chinese medicine protects the brain against global ischemia. *Neuropharmacol*. 2011;61:622–31.
 64. Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci*. 2004;27:447–52.
 65. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*. 2008;132:645–60.
 66. Moraga A, Pradillo JM, García-Culebras A, Palma-Tortosa S, Ballesteros I, Hernández-Jiménez M, et al. Aging increases cortical proliferation, delays cell migration, and decreases cortical neurogenesis after focal cerebral ischemia. *J Neuroinflammation*. 2015;12:87.
 67. Jin Q, Cheng J, Liu Y, Wu J, Wang X, Wei S, et al. Improvement of functional recovery by chronic metformin treatment is associated with enhanced alternative activation of microglia/macrophages and increased angiogenesis and neurogenesis following experimental stroke. *Brain Behav Immun*. 2014;40:131–42.
 68. Bhalala US, Koehler RC, Kannan S. Neuroinflammation and neuroimmune dysregulation after acute hypoxic-ischemic injury of developing brain. *Front Pediatr*. 2015;2:144.
 69. Belarbi K, Rosi S. Modulation of adult-born neurons in the inflamed hippocampus. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:145.
 70. Battista D, Ferrari CC, Gage FH, Pitossi FJ. Neurogenic niche modulation by activated microglia: Transforming growth factor beta increases neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Eur J Neurosci*. 2006;23:83–93.
 71. Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, Landa G, Talpalar AE, Pluchino S, et al. Microglia activated by IL-4 or IFN- γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Mol Cell Neurosci*. 2006;31:149–60.
 72. Gómez-Nicola D, Valle-Argos B, Pallas-Bazarrá N, Nieto-Sampedro M. Interleukin-15 regulates proliferation and self-renewal of adult neural stem cells. *Mol Biol Cell*. 2011;22:1960–70.
 73. Kiyota T, Ingraham KL, Swan RJ, Jacobsen MT, Andrews SJ, Ikezu T. AAV serotype 2/1-mediated gene delivery of anti-inflammatory interleukin-10 enhances neurogenesis and cognitive function in APP + PS1 mice. *Gene Ther*. 2012;19:724–33.
 74. Heldmann U, Thored P, Claassen JH, Arvidsson A, Kokaia Z, Lindvall O. TNF- α antibody infusion impairs survival of

- stroke-generated neuroblasts in adult rat brain. *Exp Neurol.* 2005;196:204–8.
75. Iosif RE, Ekdahl CT, Ahlenius H, Pronk CJ, Bonde S, Kokaia Z, et al. Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci.* 2006;26:9703–12.
76. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-Hur T, et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry.* 2008;13:717–28.
77. Kuzumaki N, Ikegami D, Imai S, Narita M, Tamura R, Yajima M, et al. Enhanced IL-1 β production in response to the activation of hippocampal glial cells impairs neurogenesis in aged mice. *Synapse.* 2010;64:721–8.
78. Wu MD, Hein AM, Moravan MJ, Shaftel SS, Olschowka JA, O'Banion MK. Adult murine hippocampal neurogenesis is inhibited by sustained IL-1 β and not rescued by voluntary running. *Brain Behav Immun.* 2012;26:292–300.
79. Wu MD, Montgomery SL, Rivera-Escalera F, Olschowka JA, O'Banion MK. Sustained IL-1 β expression impairs adult hippocampal neurogenesis independent of IL-1 signaling in nestin+ neural precursor cells. *Brain Behav Immun.* 2013;32:9–18.
80. Siepmann T, Kepplinger J, Zerna C, Schatz U, Penzlin AI, Pallesen LP, et al. The effects of pretreatment versus de novo treatment with selective serotonin reuptake inhibitors on short-term outcome after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:1886–92.
81. Espinera AR, Ogle ME, Gu X, Wei L. Citalopram enhances neurovascular regeneration and sensorimotor functional recovery after ischemic stroke in mice. *Neuroscience.* 2013;247:1–11.
82. Lee CH, Park JH, Yoo KY, Choi JH, Hwang IK, Ryu PD, et al. Pre- and post-treatments with escitalopram protect against experimental ischemic neuronal damage via regulation of BDNF expression and oxidative stress. *Exp Neurol.* 2011;229:450–9.
83. Dhama KS, Churchward MA, Baker GB, Todd KG. Fluoxetine and citalopram decrease microglial release of glutamate and D-serine to promote cortical neuronal viability following ischemic insult. *Mol Cell Neurosci.* 2013;56:365–74.
84. Tynan RJ, Weidenhofer J, Hinwood M, Cairns MJ, Day TA, Walker FR. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain Behav.* 2012;26:469–79.