

2015 Diciembre, 5(3): 1-1

TERAPIA GENICA NEUROPROTECTORA A LARGO PLAZO EN UN MODELO DE ENVEJECIMIENTO EXPERIMENTAL

Schwertd JI; Hereñú C; Camihort G; Luna G; Spinedi E; Goya RG; Cónsole G

INIBIOLP-Histología B, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. Avenida 60 y 120.
ignacio_sdt@hotmail.com

Introducción

El envejecimiento se asocia a una mayor incidencia de enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer) que abren la posibilidad de aplicar terapia génica con factores neurotróficos. Los pacientes portadores de enfermedad de Parkinson presentan alteraciones funcionales en el eje hipotálamo-lactotrofo. En la rata hembra, el envejecimiento trae aparejada una progresiva degeneración y pérdida de neuronas hipotalámicas tubero-infundibulares dopaminérgicas (TIDA) que ejercen un control tónico inhibitorio sobre la secreción de prolactina (PRL) y determinan la proliferación de la población lactotropa adenohipofisaria. Se ha propuesto el uso terapéutico de factores neurotróficos para restaurar la función TIDA y corregir la hiperprolactinemia crónica. Estudios previos de nuestro laboratorio demostraron un efecto restaurador de las neuronas TIDA, al inyectar en el hipotálamo medio basal vectores adenovirales de primera generación portadores del factor de crecimiento insulino similar tipo I (IGF-I) mediante un diseño de terapia génica a corto plazo (17 días) en ratas seniles de 28 meses.

Objetivo

Determinar si la terapia génica de largo plazo (4 meses) con un vector adenoviral portador del gen IGF-I en el hipotálamo medio basal de ratas envejecidas (24 meses) resulta efectiva para prevenir la degeneración de las neuronas TIDA y regular la hiperprolactinemia crónica con cambios en la población lactotropa.

Materiales y métodos

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley hembras jóvenes (5 meses) y viejas (24 meses). Se construyeron dos vectores adenovirales de tercera generación que permiten una expresión prolongada de sus transgenes IGF-I y DsRed2 (proteína fluorescente roja), denominados HDAd-IGF-I y HDAd-DsRed2 (control). Se implementó terapia génica con IGF-I en ratas hembras jóvenes y viejas mediante estereotaxia en el hipotálamo medio basal con $8,45 \times 10^9$ PV, incluyendo un grupo intacto para ambas edades. Se monitoreó la PRL sérica durante 4 meses para determinar el índice de funcionalidad neuronal TIDA y se extrajeron las pituitarias para evaluar la población lactotropa.

Resultados

La terapia génica a largo plazo con vector HDAd-IGF-I en animales jóvenes redujo los valores séricos de PRL ($p < 0,05$) con respecto a los grupos control e intacto. Además, en las ratas viejas los grupos experimental y control mostraron una reducción de la PRL en relación al grupo intacto ($p < 0,05$). El IGF-I determinó un descenso ($p < 0,05$) de la población lactotropa en ratas viejas respecto a jóvenes, mostrando escasos prolactinomas en ratas viejas inyectadas respecto a intactas.

Conclusiones

Estos resultados parciales sugieren que en las ratas jóvenes la expresión prolongada (4 meses) de IGF-I estimula la actividad dopaminérgica TIDA con descenso de la PRL sérica. En las ratas viejas hay un efecto favorable del IGF-I en la prevención y reversión de la hiperprolactinemia crónica probablemente relacionadas a una menor incidencia de microprolactinomas a nivel pituitario.

Palabras claves: Terapia génica, Neuroprotección, IGF-I