

## **TERAPIA GENICA NEUROPROTECTORA DE LARGO PLAZO CON IGF-I EN EL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISARIO DE RATAS HEMBRAS ENVEJECIDAS**

Autores: Schwerdt JI; Camihort G; Luna G; Cónsole GM; Spinedi EJ; Castrogiovanni D; Goya RG;

### **Resumen**

El envejecimiento determina una progresiva degeneración y pérdida de neuronas dopaminérgicas tubero-infundibulares (TIDA) hipotalámicas, las que ejercen un control tónico inhibitorio sobre la secreción de prolactina (PRL) y la proliferación de células lactotropas adenohipofisarias. Estudios previos de nuestro laboratorio detectaron un efecto restaurador de las neuronas TIDA al inyectar vectores virales (de primera generación; ensayo de terapia génica de corto plazo, 17 días) con el factor de crecimiento insulino similar tipo I (IGF-I) en el hipotálamo medio basal (HMB) de ratas envejecidas (28 meses). Objetivo: determinar si la terapia génica de largo plazo (4 meses) con IGF-I, en el MBH de ratas envejecidas (24 meses), resulta efectiva para estimular la actividad de las neuronas TIDA, y así controlar la hiperprolactinemia crónica. Materiales y métodos: se construyeron dos vectores adenovirales de tercera generación que permiten una expresión prolongada de sus transgenes IGF-I y DsRed2 (proteína fluorescente en rojo), denominados HDAd-IGF-I y HDAd-DsRed2 (control), respectivamente. Se implementó terapia génica con IGF-I en ratas hembra, jóvenes y viejas, mediante estereotaxia en el HMB y administrando una carga viral de  $8,45 \times 10^9$  partículas. Se incluyó un grupo intacto para ambas edades. Luego de la intervención y durante 4 meses se monitoreó la PRL sérica como índice de funcionalidad neuronal TIDA. Resultados: el vector HDAd-IGF-I redujo los valores séricos de PRL ( $p < 0,05$ ) en los animales jóvenes con respecto a los grupos control e intacto. El grupo experimental en las ratas viejas mostró una reducción de la PRL sérica ( $p < 0,05$ ) en relación con el grupo intacto, y a nivel hipofisario se halló una menor incidencia de prolactinomas. Los resultados parciales muestran en ratas envejecidas un efecto favorable del IGF-I en la prevención y reversión de la hiperprolactinemia crónica con respecto al grupo intacto. Conclusiones: la terapia génica con sobre-expresión prolongada (4 meses) de IGF-I estimula la actividad TIDA hipotalámica con descenso de la PRL sérica, probablemente relacionado a una menor incidencia de microprolactinomas a nivel pituitario.

*Fecha de Recibido: 10-12-13*

*Fecha de Publicación: 20-12-13*