

TRANSFERÈNCIA GÈNICA AL SNC MITJANÇANT UN VECTOR NO VIRAL: PROTEÏNA MULTIFUNCIONAL DIRIGIDA A INTEGRINES

Peluffo, H¹. Arís, A². Acarin, L¹. González, B¹. Villaverde, A². y Castellano, B¹.

¹Unitat d' Histologia, Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, i ²Institut de Biotecnologia i de Biomedicina, i Departament de Genètica i de Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona.

La introducció en el sistema nerviós central (SNC) de gens terapèutics necessita encara el desenvolupament de vehicles de transferència adequats, desprovistos de les reaccions adverses que provoquen molts vectors virals però mantenint la seva elevada eficiència de transfecció. Recentment es va desenvolupar una proteïna multifuncional denominada 249AL amb capacitat de transferència de gens *in vitro*. Aquesta proteïna és una forma quimèrica de l'enzim beta-galactosidasa, que presenta la propietat intrínseca d'aquest enzim de translocar-se al nucli, i dos dominis heteròlegs: que són una cua de polilisines amb capacitat de condensació d'ADN i un domini viral (tripèptid RGD) d'internalització a les cèl·lules que interacciona amb integrines de la família alfaVbeta3. En el present treball mostrem la capacitat de 249AL per transferir gens *in vivo* al SNC postnatal de rata mitjançant injecció intracerebral. Després d'una injecció intracortical del vector 249AL es va observar expressió significativa del transgen (proteïna fluorescent verda), tant al cervell excitotòxicament lesionat com al no lesionat. El transgen va ser expressat per neurones, astròcits, microglia i vasos sanguinis. Després de la lesió va tenir lloc una expressió extesa del transgen a tota l'àrea cortical afectada, incloent-hi a més, els somes de les neurones talàmiques amb projeccions al còrtex lesionat. Al cap de 6 dies de la injecció, no es va observar reclutament de leucòcits, desmielinització aguda, augment de la reactivitat astroglià/microglial, ni augment en la síntesi de la citoquina proinflamatori interleuquina-1 β . Per tant, podem concloure que el vector 249AL posseeix propietats interessants per ser utilitzat en estratègies de teràpia gènica, incloent-hi la possibilitat d'intervenció selectiva sobre una població de neurones.