Efectos in vitro e in vivo de la administración intranasal de vesículas extracelulares cargadas con la glicoproteína de membrana neuronal M6a

María Victoria Bühler, Camila Attonaty, Marcela Brocco y Melisa Carolina Monteleone

Instituto de Investigaciones Biotecnológicas IIBIO-Escuela de Bio y Nanotecnologías EByN-Universidad Nacional de General San Martín UNSAM
Contacto: *mmonteleone@iib.unsam.edu.ar*

El estrés crónico contribuye a la etiología de diversas patologías, entre ellas la depresión. Debido a la heterogeneidad de los síntomas, los tratamientos existentes presentan niveles de remisión bajos y efectos secundarios indeseables. Por ello, se plantea como una estrategia alternativa la administración de vesículas extracelulares (VEs) conteniendo factores terapéuticos precargados in vitro. El estrés crónico afecta la arquitectura cerebral y reduce la expresión de genes como el de la glicoproteína M6a que contribuye a la plasticidad neuronal. Por esto, nos propusimos utilizar VEs provenientes de células HT22 cargadas con el plásmido de M6a para la administración intranasal de ratones expuestos a un estrés crónico. Así, evaluamos si se revierten algunos de los fenotipos conductuales y/o moleculares inducidos por el estrés. Primero estandarizamos el aislamiento de VEs de la línea HT22 por ultracentrifugación y su caracterización por Western blot, TEM y NTA. Evaluamos la estabilidad de las VEs al ser almacenadas a -80°C. Luego, cargamos de manera exógena las VEs con plásmidos codificantes para GFP o M6a-GFP. Finalmente administramos las VEs modificadas en ratones C57Bl/6J sometidos a un protocolo de estrés por restricción y evaluamos su comportamiento mediante las pruebas de preferencia por la sacarosa y nado forzado, su peso y la expresión de M6a en el hipocampo. Los análisis por NTA y TEM indicaron que las partículas obtenidas presentaron tamaños y morfología compatibles con VEs. El almacenamiento no redujo el número de partículas en la muestra. Por otro lado, resultados preliminares con los animales que recibieron el tratamiento con VEs cargadas sugieren diferencias en el peso y en la prueba de nado forzado en comparación con los tratados con PBS. Estamos trabajando para determinar cambios moleculares inducidos por las VEs. Estos resultados sugieren que la administración de VEs podría ser una alternativa terapéutica promisoriosa.