

**SIMPOSIO V.  
MECANISMOS PATOLÓGICOS QUE IMPIDEN  
O AFECTAN LA GESTACIÓN Y LA LACTANCIA**

MEDICINA (Buenos Aires) 2005; 65 (Supl. II): 35-38

**ENDOMETRIOSIS: DESDE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA CLÍNICA**

**ROSA INÉS BARAÑO**

*Instituto de Biología y Medicina Experimental – CONICET. Vuelta de Obligado 2490 (1428), Buenos Aires.  
rbaranao@dna.uba.ar*

La endometriosis (EDT) es una enfermedad benigna que afecta al 3 - 10% de las mujeres en edad reproductiva. Confiere esterilidad y dolor pélvico agudo (dismenorrea, dispareunia, dolor crónico). Se caracteriza por la presencia de estroma y/o glándulas endometriales fuera de la cavidad uterina. Sin embargo, a pesar de haber sido descripta hace más de 130 años y de los numerosos estudios que se han realizado para conocer su fisiopatología, es aún hoy una de las enfermedades más enigmáticas.

Es un hecho conocido que en el desarrollo de la EDT intervienen una serie de factores y de las múltiples teorías que se han postulado para tratar de explicar su etiopatogenia, ninguna logra dar una explicación global sobre su origen. La teoría postulada por Sampson en 1927 que considera que la EDT se desarrolla a partir de la implantación del tejido endometrial en un sitio ectópico como consecuencia de una menstruación retrógrada, es hasta la fecha, la más aceptada. No obstante, la menstruación retrógrada es frecuente en la mayoría de las mujeres en edad reproductiva (76-90%), y han sido identificados fragmentos endometriales en mujeres con y sin EDT. Esto sugiere que existen otros factores que hacen posible la adherencia y desarrollo de estos implantes sólo en un porcentaje restringido de mujeres que evidencian clínicamente esta patología. De este modo surgen varios interrogantes ¿Por qué sólo algunas mujeres desarrollan endometriosis? ¿El ambiente peritoneal de las mujeres con EDT posee características particulares que favorecen la implantación y proliferación del tejido endometrial ectópico? ¿El tejido endometrial de estas pacientes es distinto al de mujeres sin EDT?

En un intento de dilucidar estos interrogantes comenzamos nuestros estudios evaluando distintos factores del ambiente peritoneal. Se cuantificaron las poblaciones celulares focalizando nuestra atención en los macrófagos peritoneales. Por otra parte se evaluaron los niveles de diversas citoquinas y factores de crecimiento. Además se evaluó el efecto de la incubación de macrófagos peritoneales normales y de endometrio eutópico normal con el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis leve y avanzada. Como resultado de estos estudios concluimos que: El ambiente peritoneal de las pacientes con EDT presenta alteraciones tanto en los niveles de citoquinas, esteroides sexuales femeninos y PGE<sub>2</sub> y en el número y funcionalidad de macrófagos y células NK que facilitarían la implantación y crecimiento del tejido endometrial ectópico.

Posteriormente nuestras evaluaciones se centralizaron en el endometrio eutópico de estas pacientes. Para ello analizamos la proliferación celular y la apoptosis del tejido endometrial de pacientes con EDT y mujeres Controles. También se estudió «in vivo» e «in vitro» el efecto de ciertos tratamientos comúnmente empleados en la clínica sobre los parámetros antes mencionados. Se observó que existiría una susceptibilidad aumentada del tejido endometrial intrauterino de las pacientes con EDT para crecer y mantenerse vivo, lo que podría explicar su capacidad para proliferar y sobrevivir en un sitio ectópico, lo cual se revertiría con el tratamiento tanto con anticonceptivos orales combinados como con análogos de GnRH.

Actualmente hemos desarrollado un modelo experimental murino que nos permite ensayar el uso de nuevas terapias como por ejemplo inhibidores de la aromatasa P450.

**MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR EN EL ABORTO SÉPTICO**

**ANA FRANCHI**

*CEFYBO – CONICET, Facultad de Medicina – Universidad de Buenos Aires*

Hemos desarrollado un modelo murino para estudiar el mecanismo del aborto séptico, induciendo

reabsorción embrionaria con lipopolisacárido (LPS). En la preñez temprana, dosis relativamente bajas de LPS

que reproducen la mayoría de los efectos sistémicos y celulares de la sepsis, producen altos porcentajes de reabsorción embrionaria, sin afectar la sobre vivencia materna.

El óxido nítrico (NO) cumple importantes funciones durante la preñez (implantación, decidualización, vasodilatación y relajación miometrial), sin embargo, en altas concentraciones como las encontradas en los casos de sepsis, el NO tiene efectos tóxicos dado su carácter de radical libre. Por ello caracterizamos la producción del NO en útero y decidua en la reabsorción embrionaria inducida por lipopolisacárido (LPS) y determinamos las isoformas de la óxido nítrico sintasa (NOS) implicadas en dicho mecanismo. El LPS incrementó la producción de NO en decidua y útero con un máximo en su producción a las 6 horas. Este incremento se debe a la inducción de la expresión de la isoforma inducible de la NOS en decidua y útero, y de la isoforma neuronal (nNOS) solamente en decidua que fue detectada por western blot e inmunohistoquímica. El LPS aumentó la expresión de iNOS en decidua y células miometriales y la expresión de nNOS en células de la decidua. El LPS produjo, además, la fibrinólisis y la infiltración de

macrófagos iNOS y CD14 positivos. Se evidenció la presencia de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en arterias de decidua y útero, pero el LPS no modificó su expresión. Por otro lado, el LPS indujo la expresión de CD14 en las glándulas endometriales que podrían amplificar la respuesta inflamatoria. La Aminoguanidina (AG), un inhibidor de la actividad de iNOS, revirtió la resorción embrionaria inducida por LPS. Este hecho podría explicarse por una inhibición en la producción de NO, pero también podría deberse a una inhibición de la infiltración celular y de la fibrinólisis. El tratamiento con LPS produjo un aumento en el daño oxidativo de la decidua debido al anión peroxinitrito, evidenciado por la subfracción de las tirosinas proteicas, hecho que también fue revertido por AG.

A su vez, se cuantificó un aumento en la síntesis de prostaglandinas (PGs) en decidua y útero debido al LPS. Se observó también que tanto los inhibidores selectivos de ciclooxigenasas (meloxicam y celecoxib) como lo no selectivos (indometacina) revertían la reabsorción embrionaria inducida por LPS.

Estos resultados demuestran que el NO y las PGs cumplen un papel fundamental en la reabsorción embrionaria inducida por LPS.

## DIABETES EN LA GESTACIÓN: ESTRÉS OXIDATIVO Y NITROSATIVO EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO Y PLACENTARIO

**ELIDA GONZÁLEZ**

*Laboratorio de Reproducción y Metabolismo-CEFYO-CONICET. Facultad de Medicina-Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155, Piso 17, 1121 Buenos Aires, Argentina elidate@fibertel.com.ar*

La diabetes materna origina múltiples alteraciones durante el embarazo, las cuales afectan la ovulación, el desarrollo embrionario, placentario y fetal y la homeostasis metabólica de la progenie en la vida adulta. Estas anomalías se reflejan en un incremento en el índice de abortos espontáneos y de morbi-mortalidad perinatal, y en la presencia de malformaciones congénitas, alteraciones fetales y anomalías placentarias. Los mecanismos por los que la hiperglucemia materna induce dichas alteraciones no se hallan totalmente dilucidados, pero los estudios que se realizan utilizando modelos experimentales de diabetes en animales nos permiten una aproximación al esclarecimiento de los mismos. La exposición al entorno diabético materno altera la producción de agentes morfogénicos en los tejidos reproductivos:

- En los embriones provenientes de animales sometidos a diabetes experimental, el metabolismo del ácido araquidónico se encuentra perturbado, lo cual se refleja en un menor contenido de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) y de 15 deoxi-delta<sup>12, 14</sup> prostaglandina J<sub>2</sub>

(15dPGJ<sub>2</sub>). La primera es de gran importancia en el desarrollo del sistema nervioso embrionario, mientras que la segunda, ligando endógeno del receptor nuclear PPARγ, influye sobre procesos de señalización vinculados con el crecimiento y la diferenciación en múltiples tejidos. Además, modula negativamente la expresión y actividad de la isoforma inducible de la enzima óxido nítrico sintasa (iNOS).

- El tejido placentario de ratas y de mujeres diabéticas muestra asimismo profundas alteraciones en la expresión de receptores PPARγ y en los niveles de su agonista endógeno 15dPGJ<sub>2</sub>.
- El aumento de estrés oxidativo en el entorno materno diabético supera la capacidad antioxidante, y las especies reactivas de oxígeno (ROS) afectan la estructura de lípidos, glúcidos, proteínas y bases nitrogenadas, alterando su funcionalidad en los tejidos embrionarios y placentarios.
- La síntesis de óxido nítrico (NO), compuesto esencial para el refinamiento tisular durante la organogénesis temprana y para la vascularización placentaria y el

adecuado flujo sanguíneo materno-fetal, alcanza niveles supra fisiológicos en los tejidos de animales diabéticos. Estas anomalías parecen relacionarse con inadecuados niveles y vías regulatorias de los agentes que regulan la producción nitridérgica. Altas concentraciones de NO originan un incremento en el índice apoptótico de los tejidos embrionarios y placentarios, así como también la generación de estrés nitrosativo, a consecuencia de su combinación con altos niveles de ROS.

- Las metaloproteasas son enzimas que, a través de la degradación proteolítica de componentes de la matriz extracelular, regulan los procesos de remodelación tisular inherentes al desarrollo fetal y placentario durante la gesta. Tanto en placentas y fetos de ratas diabéticas, como en placentas a término de mujeres diabéticas pregestacionales, su expresión y actividad son mayores que en los tejidos sanos. La sobre activación de estas enzimas proteolíticas está vinculada con los altos niveles de NO y de ROS en los tejidos

fetales y placentarios, ya que ambos agentes son capaces de originar metaloproteasas activas a partir de sus proenzimas precursoras.

Se ha comenzado a comprender la importancia de agentes y mecanismos involucrados en la regulación de los niveles de óxido nítrico durante la organogénesis embrionaria y el desarrollo fetal y placentario, habiéndose advertido que su presencia y funciones están alteradas en los tejidos afectados por la diabetes materna. Teniendo en cuenta que la hiperglucemia induce un daño significativo en periodos muy tempranos de la gestación, nuestros datos sugieren la necesidad del control metabólico preconcepcional y de su estricto seguimiento durante el embarazo. El conocimiento detallado de los mecanismos involucrados en estas alteraciones permitirá el diseño de conductas terapéuticas preventivas o paliativas conducentes a minimizar el impacto de la hiperglucemia materna, principal agente teratogénico durante la gestación.

## EFFECTOS DEL HIPOTIROIDISMO SOBRE LA FUNCIÓN MAMARIA DURANTE LA GESTACIÓN Y LA LACTANCIA

**GRACIELA A. JAHN**

*Laboratorio de Reproducción y Lactancia, IMBECU – CONICET.*

El hipotiroidismo tiene incidencia relativamente alta en mujeres en edad fértil, y se puede estimar que 2.5 a 3 % de los embarazos cursa con alguna forma de hipotiroidismo. Las alteraciones metabólicas producidas por el déficit de hormonas tiroideas afectan todo el organismo y causan disfunciones ováricas, problemas durante el embarazo y pueden comprometer el éxito de la lactancia.

Las hormonas tiroideas tienen acciones sobre el metabolismo lipídico, modulando la síntesis y degradación de triglicéridos y de colesterol y regulando el nivel de estos lípidos en suero. También son esenciales para el normal desarrollo y funcionamiento de la glándula mamaria, actuando directamente sobre las células mamarias e indirectamente modificando el aporte de nutrientes a la glándula y el balance de hormonas y factores de crecimiento que controlan su función.

Nosotros estudiamos el efecto del hipotiroidismo sobre el desarrollo y función mamaria en ratas vírgenes y durante la gestación y la lactancia. El desarrollo mamario está regulado por diversos factores, entre los que PRL, estradiol, progesterona y glucocorticoides son los más conocidos. También intervienen factores de crecimiento, como los de la familia de los IGFs, que participan tanto en

el desarrollo lóbulo alveolar durante la gestación (IGF-2) como en la regulación de la función mamaria (IGF-1).

El hipotiroidismo en ratas vírgenes produce aumento de los estrógenos en el estro, lo que junto con el aumento en los niveles hipotalámicos de TRH inducen hiperprolactinemia. Esta hiperprolactinemia, a su vez, estimula los cuerpos lúteos recién formados induciendo pseudopreñeces a repetición y aumento de la progesterona circulante. Todos estos cambios hormonales provocan desarrollo mamario en estas ratas, que puede o no estar acompañado de síntesis de componentes de la leche como la caseína.

El hipotiroidismo no parece afectar el desarrollo mamario durante la gestación, aunque se puede observar una mayor proporción de tejido adiposo en las glándulas mamarias de ratas hipotiroideas. En el día 21 de gestación, el día previo al parto y cuando se produce la lactogénesis, se observaron niveles aumentados de caseína mamaria acompañados de una disminución en la expresión y actividad de enzimas lipogénicas.

Durante la lactancia, tanto el desarrollo mamario, como los niveles de triglicéridos, caseína y lactosa y la expresión y actividad de enzimas lipogénicas mamarias estuvieron normales o mínimamente afectadas. Sin embar-

go, las crías de madres hipotiroideas tienen el crecimiento severamente disminuido y una tasa de mortalidad aumentada. Para determinar las causas de este déficit estudiamos los niveles hormonales durante la lactancia y el efecto de la succión aguda. Encontramos que el hipotiroidismo no modificó los niveles circulantes de PRL y GH, pero tanto corticosterona como IGF-1, estuvieron disminuidos en comparación con ratas madres normales. Además, se observó un bloqueo parcial de la eyección láctea, con niveles normales de PRL pero disminuidos de ocitocina. La composición de la leche también fue afectada por el hipotiroidismo, encontrándose disminuciones en el contenido de lactosa y de triglicéridos pero valores normales de proteínas, resultando en una leche con valor nutritivo mucho menor que el normal. Para investigar la causa del déficit de lípidos en la leche, en presencia de contenido y actividad sintética de triglicéridos mamarios normales, estudiamos el perfil lipídico sérico, indicadores de lipogénesis hepáticos y la expresión de lipoprotein lipasa mamaria, que interviene

en la internalización de lípidos al tejido mamario para su posterior pasaje a la leche. Encontramos que la expresión y actividad de la enzimas lipogénicas hepáticas está disminuida, lo que se traduce en niveles séricos de triglicéridos disminuidos durante la lactancia. Al final de la misma, aunque el contenido sérico de triglicéridos se normalizó, la expresión de LPL mamaria estuvo disminuida. Estos resultados indican que a lo largo de la lactancia el tejido mamario de las ratas hipotiroideas no es capaz de satisfacer los requerimientos de triglicéridos exógenos, lo que tiene como consecuencia menor aporte de éstos a la leche.

En conclusión, el hipotiroidismo materno, a pesar de no tener un efecto marcado sobre el desarrollo mamario, ni sobre la síntesis de los componentes principales de la leche a nivel mamario, provoca un déficit importante en el valor nutricional de la leche, lo que sumado al bloqueo parcial de la eyección láctea sería por lo menos en parte la causa del crecimiento disminuido de las crías de madres hipotiroideas.