

Resumen #874

Papel intragestacional de ghrelina en la implantación y la respuesta inmune materna.

¹Luque EM, ²Paíra DA, ³Díaz Luján C, ²Salazar FC, ¹Torres PJ, ¹Fretes R, ²Motrich RD, ¹Martini AC

¹Instituto de Fisiología, INICSA (CONICET-Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba); ²CIBICI-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba; ³Instituto de Biología Celular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba

Persona que presenta:

Luque EM, acmartini2000@yahoo.com

Área:

Básica

Resumen:

Las concentraciones maternas y fetales de ghrelina (Ghrl) aumentan durante la gestación de mamíferos, sugiriendo que este polipéptido cumple algún papel importante en este proceso reproductivo. Además, algunas evidencias indican que Ghrl ejerce acciones anti-inflamatorias e inmuno-moduladoras, por lo que es posible que esta hormona participe en el proceso de implantación embrionaria. Utilizando un modelo ya validado de desbalance intragestacional de Ghrl, nos propusimos investigar el papel del péptido en la implantación y el perfil inmunológico uterino.

Para esto inyectamos hembras de ratón preñadas (vía s.c.), del día 3 al 8 de gestación con Ghrl (4 nmol/animal/día), un antagonista (Ant=(D-Lys3)GHRP-6; 6 nmol/animal/día) o el vehículo (C=solución salina). Al día 8 se practicó la eutanasia, se obtuvo sangre para evaluar progesterona plasmática (por ELISA) y se disecaron los úteros grávidos. Los mismos fueron evaluados macro y microscópicamente registrando: porcentaje de fetos normales/atrofiados y números de sitios de implantación/resorción. Se evaluó además, por qPCR, la expresión uterina de VEGF, MMP9, GM-CSF, IL-10, IL-17 y IL-6 y por citometría de flujo, la proporción de células positivas para CD3, CD11b, CD11c, Gr-1 y NK. Los resultados fueron analizados mediante ANOVA a un factor.

El bloqueo de Ghrl (Ant) aumentó el número de sitios de resorción (C=0.5±0.5, Ghr=1.2±0.4, Ant=3.7±0.5; p<0.05) y el porcentaje de fetos atrofiados (C=4.4±4.0, Ghr=8.9±3.6, Ant=30.2±4.0; p<0.05), sin modificar la concentración de progesterona plasmática. No se detectaron modificaciones en la expresión uterina de las citocinas evaluadas, ni en el perfil inmunológico uterino. Se observó sin embargo una tendencia en el grupo Ant, a presentar más células dendríticas CD11c+/CD11b+; tendencia que deberá confirmarse con nuevos experimentos.

Nuestros resultados sugieren que Ghrl cumple un papel importante en la implantación embrionaria. Es posible que las alteraciones en la implantación observadas tras la inhibición de la Ghrl endógena, estén vinculadas a modificaciones en la respuesta inmune materna.

Palabras Clave:

ghrelina, implantación, inmunidad reproductiva, citocinas, progesterona

Role of ghrelin on embryo implantation and uterine immune response

¹Luque EM, ²Paira DA, ³Díaz Luján C, ²Salazar FC, ¹Torres PJ, ¹Fretes R, ²Motrich RD, ¹Martini AC

¹Instituto de Fisiología, INICSA (CONICET-Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba); ²CIBICI-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba; ³Instituto de Biología Celular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba

Persona que presenta:

Luque EM, acmartini2000@yahoo.com

Abstract:

In mammals, maternal and fetal concentrations of ghrelin (Ghrl) physiologically increase during pregnancy, suggesting that the peptide exerts an important role on gestation. Besides, it has been proposed that Ghrl exerts anti-inflammatory and immune-modulatory effects, what may contribute to implantation. Employing an already validated model of intragestational Ghrl imbalance, in this study we intended to evaluate the role of Ghrl on implantation and uterine immune profile.

For this purpose, we injected mouse dams (s.c.), from Day 3 to 8 of gestation, with Ghrl (4 nmol/animal/day), an antagonist (Ant=(D-Lys3)GHRP-6; 6 nmol/animal/day) or the vehicle (C=saline). On Day 8 dams were sacrificed; plasma was obtained to quantify progesterone (by EIA) and gravid uteri were dissected. They were macro and microscopically evaluated to register: percentage of normal/atrophied fetuses and implantation/resorption sites. We also evaluated, by qPCR, the uterine expression of VEGF, MMP9, GM-CSF, IL-10, IL-17 and IL-6 and, by flow cytometry, the proportion of cells positive for CD3, CD11b, CD11c, Gr-1 and NK. Results were analyzed by one-way ANOVA.

Ghrelin blockade (Ant) increased the number of resorption sites (C=0.5±0.5, Ghr=1.2±0.4, Ant=3.7±0.5; p<0.05) and the percentage of atrophied fetuses (C=4.4±4.0, Ghr=8.9±3.6, Ant=30.2±4.0; p<0.05), without modifying plasma progesterone. No differences were detected, neither in the uterine expression of the cytokines evaluated nor in uterine immune profile. A trend was observed, in the Ant group, to an increase in the proportion of dendritic cells CD11c+/CD11b+. This tendency must be confirmed in new experiments.

Our results suggest that Ghrl exerts an important role on embryo implantation. It is possible that the deleterious effects observed with the Ant are linked to uterine immune changes.

Keywords:

ghrelin, implantation, reproductive immunology, cytokines, progesterone