

INFLUENCIA DEL LÍQUIDO PERITONEAL SOBRE LA EXPRESIÓN DE **microRNA** REGULADORES DE LA ANGIOGÉNESIS Y PROTEÓLISIS EN UN MODELO DE ENDOMETRIOSIS *IN VITRO*

A. Braza-Boils¹, L.A. Ramón¹, J. Gilabert-Estellés², J. Gilabert³, M. Chirivella⁴, F. España¹, A. Estellés¹

¹Centro de Investigación y ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. ²Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Dr. Peset. ³Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Introducción: Los microRNAs (miRNAs) son RNAs no codificantes de 21-23 nucleótidos que regulan la expresión génica y juegan un papel fundamental en diferentes procesos biológicos. Se ha descrito que existe un ambiente molecular diferente en el endometrio eutópico de mujeres con y sin endometriosis y que estas moléculas podrían ser las responsables del desequilibrio angiogénico y proteolítico observado en la endometriosis. Además, se ha sugerido que factores endometriales y peritoneales pueden estar implicados en la patogenia de la enfermedad.

Objetivo: Evaluar la influencia del líquido peritoneal (LP) en la expresión de diferentes miRNAs reguladores de la angiogénesis y proteólisis de la matriz extracelular en cultivos primarios de células endometriales de mujeres con y sin endometriosis y endometriomas ováricos.

Métodos: Se aislaron células endometriales de pacientes y controles y de endometriomas ováricos; estas células se cultivaron y trataron con LP de mujeres con y sin la enfermedad. Los cultivos procedían de 10 endometrios eutópicos y 12 endometriomas ováricos de mujeres con endometriosis y de 8 endometrios control. Se cuantificaron algunos de los miRNAs relacionados con la angiogénesis y proteólisis (miR-16, -17-5p, -20, -125a, -221 y -222) por RT-PCR. Los mRNAs de los genes diana, factor del crecimiento vascular endotelial (VEGF-A), trombospodina (TSP-1), uroquinasa (uPA) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), se estudiaron por qRT-PCR. La expresión proteica de estos genes diana se evaluó por ELISA.

Resultados: Los cultivos de células endometriales de pacientes mostraron menores niveles de los miRNAs estudiados y mayores niveles de VEGF-A que el cultivo de endometrio control. En los cultivos de los diferentes tejidos estudiados, los niveles de miRNAs disminuyeron significativamente tras el tratamiento con ambos LPs. El mayor descenso se observó en respuesta al LP de mujeres con endometriosis (P<0,01). Ambos LPs aumentaron significativamente los niveles proteicos de VEGF-A, uPA y PAI-1 en los tres cultivos celulares.

Conclusión: La interacción entre endometrio y LP indujo un importante descenso en la expresión de todos los miRNA estudiados relacionados con la angiogénesis y la proteólisis. También se observó un aumento significativo en los niveles proteicos de los genes diana de estos miRNAs (VEGF-A, uPA y PAI-1) en células endometriales y endometrióticas expuestas a LP. Este estudio refuerza la hipótesis que señala a los miRNAs como posibles responsables moleculares del desequilibrio angiogénico y proteolítico observado en la endometriosis.

(Becario FETH 2010, FIS PI080185, Red RECAVA RD06/0014/0004, PROMETEO/2011/027).