

## Significance of ovarian macrophages in the follicular aspirates from ART patients

Rosa Inés Barañao, Ramiro Quintana, Alina Martín, Laura Kopcow, Guillermo Marconi, Carlos Sueldo

Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (*National Research Council*)

*J Assist Reprod Genet.* 2007 Apr;24(4):137-42.

*Reproducción* 2009; 24:92-93

### Summary

**Purpose:** To evaluate the percentages of macrophages present in granulosa cells (GC) cultures from patients with different responses to the hyperstimulation, in relation to the percentages of apoptotic cells (ApC), as well as to the release of cytokines.

**Methods:** We studied 42 patients: 12 Hyporesponders, (with < or =4 follicles), 15 Normoresponders, (5-14 follicles), and 15 Hyperresponders, (> or =15 follicles). In GC cultures percentages of macrophages and ApC were counted and, in the conditioned media, cytokines were measured.

**Result:** Percentages of macrophages were significantly higher in GC cultures from Hyporesponders compared with Hyperresponders patients. Also, the percentages of ApC cells were the highest in Hyporesponders. On the contrary, cytokines concentrations were the lowest in this group.

**Conclusions:** The low ovarian response is probably due to the decreased angiogenesis, which in turn produces increased apoptosis and decreased production of cytokines. The increased percentage of macrophages could be related to increased frequency of apoptotic cells.

## Significado de los macrófagos ováricos en los aspirados foliculares en pacientes de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA)

### Resumen

**Propósito:** evaluar el porcentaje de macrófagos presentes en los cultivos de células de la granulosa (CG) de pacientes con diferentes respuestas a la hiperestimulación en relación al porcentaje de células apoptóticas (CAp), así como a la liberación de citoquinas. **Métodos:** estudiamos 42 pacientes: 12 hipo-respondedoras (con  $\leq 4$  folículos), 15 normo-respondedoras (5-14 folículos) y 15 hiperrespondedoras ( $> 15$  folículos). En los cultivos de CG se contó el porcentaje de macrófagos y CAp, y se midieron las citoquinas en el sobrenadante. **Resultados:** el porcentaje de macrófagos fue significativamente mayor en los cultivos de las pacientes hipo-respondedoras comparado con las hiperrespondedoras. También el porcentaje de CAp fue máximo en las hipo-respondedoras. Por el contrario, las concentraciones de citoquinas en este grupo (hipo-respondedoras) fueron mínimas. **Conclusiones:** la baja respuesta ovárica probablemente se deba a una angiogénesis disminuida, la cual a su vez produce un aumento de apoptosis y disminución en la producción de citoquinas. El porcentaje aumentado de macrófagos podría estar relacionado a la presencia aumentada de células apoptóticas.

### Comentario de la Dra Rosa Inés Barañao

Sabemos que para el normal desarrollo folicular es necesaria una adecuada vascularización del ovario.

Además, es un hecho conocido que existe una población de macrófagos ováricos que aumenta post-ovulatoriamente (como consecuencia del foco inflamatorio que se produce al romperse el folículo) y que dichos macrófagos fagocitan las células apoptóticas.

Tanto macrófagos como células de la granulosa pueden producir citoquinas mitogénicas (IL-1 e IL-6) y factores angiogénicos como el VEGF que actuarían en el remodelamiento y vascularización tisular.

### Hipótesis

- La baja respuesta a la hiperestimulación ovárica podría deberse a una deficiente vascularización, lo cual resultaría en un aumento en los porcentajes de células apoptóticas y macrófagos. Como consecuencia de la mayor muerte celular, disminuiría la producción de citoquinas.
- Se esperaría hallar una relación inversa de estos parámetros en las pacientes con hiperrespuesta a la estimulación ovárica (menor cantidad de células apoptóticas y macrófagos, y mayor producción de citoquinas).