

The role of GnRH analogues in endometriosis associated apoptosis and angiogenesis

Marta Tesone, Mariela Bilotas

Institute of Biology and Experimental Medicine, Buenos Aires, Argentina. mtesone@dna.uba.ar

Reproducción 2009; 24:91-92

Summary

It has been postulated that gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues may act directly on endometrial cells and inhibit their growth and proliferation by regulation of apoptotic and angiogenic mechanisms. Eutopic endometrial cells from patients with endometriosis show an increased proliferation rate and are less susceptible to cell death by apoptosis than those from subjects without the disease. Notably, the GnRH analogue, leuporelin, inhibits cell proliferation and increases the apoptotic rate in eutopic endometrial cell cultures, an effect that appears to be mediated by an increase in the expression of the pro-apoptotic proteins Bax and FasL and a decrease in the expression of the anti-apoptotic protein Bcl-2. Angiogenesis is an important process in the development of endometrial tissue, and it is regulated by vascular endothelial growth factors (VEGFs) and angiopoietins. VEGF levels are elevated in peritoneal fluid and endometriotic tissue from patients with endometriosis. In addition, it has been demonstrated that the expression of VEGF is potentiated by a variety of cytokines, including IL-1beta. Recent studies show that leuporelin reduces the production of VEGF-A and IL-1beta in eutopic endometrial cell cultures, suggesting a mechanism by which it could inhibit the development of endometriosis. Thus, GnRH analogues appear to be effective in reducing the growth of endometrial cells, not only due to their classical pituitary endocrine effects, but also via a direct effect on the endometrial cells themselves (Copyright 2008 S. Karger AG, Basel).

Rol de los análogos de GnRH en la apoptosis y angiogénesis asociadas a endometriosis

Resumen

Se ha postulado que la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) podría actuar directamente en las células endometriales e inhibir su crecimiento y proliferación a través de la regulación de mecanismos apoptóticos y angiogénicos. Las células endometriales eutópicas de pacientes con endometriosis muestran una tasa de proliferación aumentada y son menos susceptibles a la muerte celular por apoptosis que las de sujetos sin la enfermedad. De manera notable, el análogo de GnRH leuporelina inhibe la proliferación celular y aumenta la tasa de apoptosis en los cultivos de células endometriales eutópicas, efecto que parece mediado por un aumento en la expresión de las proteínas pro-apoptóticas Bax- y FasL, y una disminución en la expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl.2. La angiogénesis es un importante proceso en el desarrollo del tejido endometrial y está regulada por factores de crecimiento vasculares endoteliales (VEGFs) y angiopoyetinas. Los niveles de VEGF están aumentados en el líquido peritoneal y en el tejido endometrial de pacientes con endometriosis. Además, se ha demostrado que la expresión de VEGF es potenciada por una variedad de citoquinas, incluida la IL-1 β . Estudios recientes demuestran que el leuporelina disminuye la producción de VEGF-A e IL-1 β en cultivos de células endometriales eutópicas, lo que sugiere un mecanismo por el cual podría inhibir el desarrollo de la endometriosis. Por lo tanto, los análogos de GnRH parecen ser efectivos para reducir el

crecimiento de las células endometriales no sólo debido a sus efectos endócrinos hipofisarios clásicos, sino además vía un efecto directo sobre las células endometriales mismas (Copyright 2008 S. Karger AG, Basel).

Comentario de la Dra Marta Tesone

Los tejidos del sistema reproductor femenino adulto, incluyendo ovario, útero y placenta, presentan una alta tasa mitogénica comparable al crecimiento tumoral. Sin embargo, a diferencia de los procesos tumorales, el crecimiento de estos tejidos ocurre en forma limitada y altamente ordenada, excepto en ciertos casos patológicos como la poliquistosis ovárica, el síndrome de hiperestimulación ovárica y la endometriosis. En estas patologías se observa un aumento del crecimiento celular y de la formación de vasos sanguíneos denominado angiogénesis.

Para contribuir al esclarecimiento de estos procesos, planteamos como objetivo general de este trabajo esclarecer los mecanismos involucrados en el crecimiento, la muerte celular programada (apoptosis) y la angiogénesis del tejido endometrial ectópico de pacientes con endometriosis.

Se caracterizaron algunos de los mecanismos involucrados en la disminución del crecimiento de la lesión endometriósica por parte de una de las alternativas terapéuticas utilizadas para el tratamiento de esta enfermedad, que es la utilización de análogos de GnRH, que al producir una inhibición reversible de la secreción hipofisaria de GnRH, reduce la producción de esteroides ováricos, los cuales son una de las causas del progreso de la endometriosis.