

Regulation of Ovarian Angiogenesis and Apoptosis by GnRH-I Analogs

Fernanda Parborell, Griselda Irusta, Alejandra Rodríguez Celín, Marta Tesone

Molecular Reproduction and Development 75:623–631 (2008)
Reproducción 2009;24:204-205

Summary

An adequate vascular supply is important to provide endocrine and paracrine signals during follicular development. We evaluated the direct in vivo effects of both the GnRH-agonist Leuprolide acetate (LA) and the GnRH-antagonist Antide (Ant) on the expression of VEGF-A and ANPT-1 and their receptors in ovarian follicles from prepubertal eCG treated rats. We also examined whether the changes observed in apoptosis by GnRH-I analogs have an effect on the caspase cascade. LA significantly decreased the levels of VEGF-A, its receptor Flk-1, and ANPT-1 when compared to controls, while the co-injection of Ant interfered with this effect. No changes were observed in the levels of Tie-2 after treatment with these analogs. When we measured the follicular content of caspase-3 protein, we observed that LA significantly increased the level of the active form. The co-injection of Ant interfered with this effect and Ant alone significantly decreased caspase-3 cleavage. IHC analyses corroborated these data. Notably, while LA increased caspase-3 activity levels, Ant decreased them when compared to controls. In follicles obtained from LA-treated rats, cleavage of PARP (a substrate of caspase-3) from the intact 113- kDa protein showed a significant enhancement in an 85-kDa fragment. The co-injection of Ant interfered with this effect. Ant alone significantly decreased PARP cleavage as compared to controls. We conclude that the decrease in VEGF-A, its receptor Flk-1/KDR, and ANPT-1 produced by the administration of GnRH-I agonist is one of the mechanisms involved

in ovarian cell apoptosis. This suggests an intra-ovarian role of an endogenous GnRH-like peptide in gonadotropin induced follicular development. (Mol Reprod Dev 2008;75; 623–631).

Regulación de la angiogénesis ovárica y apoptosis por análogos de GnRH-I

Resumen

Un adecuado desarrollo vascular es importante para proveer las señales endocrinas y paracrinas necesarias para un correcto desarrollo folicular. En este trabajo evaluamos los efectos de la administración del agonista de GnRH Acetato de Leuprolide (LA) y del antagonista de GnRH Antide (Ant) sobre la expresión del VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) y de ANPT-1 (angiopoyetina-1) y sus receptores en folículos ováricos de ratas prepuberales tratadas con eCG (gonadotropina coriónica equina). También examinamos si los cambios producidos sobre la apoptosis, luego del tratamiento con el análogo GnRH, estaban mediados por activación de la cascada de caspasas. LA disminuyó significativamente los niveles foliculares de VEGF-A, su receptor Flk-1 y los niveles de ANPT-1 al compararlo con los controles. No se observaron cambios en los niveles de Tie 2 (receptor de ANPT-1 tipo tirosina-kinasa presente en la membrana plasmática de las células endoteliales) luego del tratamiento con el análogo. Cuando medimos el contenido folicular de la proteína caspasa-3 (una de las principales enzimas efectoras de la apoptosis) observamos que LA aumenta significativamente el nivel de su forma activa. La co-inyección con Ant inhibió este efecto

Fe de erratas:

En el Nº 2 de la revista apareció incompleta la información sobre el trabajo “*The Role of GnRH analogues in endometriosis associated apoptosis and angiogenesis*”. Este trabajo fue publicado en Gynecol Obstet Invest. 2008;66 Suppl 1:10-8. Epub 2008 Oct 21, y sus autores completos son: Marta Tesone, Mariela Bilotas, Rosa Inés Barañao y Gabriela Meresman.

Trabajos argentinos publicados en el exterior •

y Ant sólo disminuyó el clivaje de caspasa-3. El análisis inmunohistoquímico corroboró estos datos. Es interesante remarcar que mientras LA aumentó la actividad de caspasa-3, Ant la disminuyó al compararlo con controles. En folículos obtenidos de ratas tratadas con LA el clivaje de PARP (un sustrato de la caspasa-3) mostró un aumento significativo del fragmento 85-kDa que se obtiene luego del clivaje de la proteína intacta de 113-kDa. La inyección conjunta de Ant interfirió con este efecto. Ant solo disminuyó significativamente el clivaje de PARP comparado con controles. Concluimos que la disminución de VEGF-A, su receptor Flk-1/KDR, y ANPT-1 producida por la administración del agonista de GnRH es uno de los mecanismos involucrados en la apoptosis de las células ováricas. Esto sugiere la presencia de un péptido endógeno similar GnRH que posee un rol intraovárico inhibitorio en el desarrollo folicular inducido por las gonadotropinas. (Mol Reprod Dev 2008;75:623-631).

Comentario de los autores

Los análogos de GnRH son utilizados en la clínica en enfermedades reproductivas dependientes de hormonas sexuales (pubertad precoz, síndrome

de ovario poliquístico, endometriosis). Además, se utilizan en protocolos de reproducción asistida con el objeto de inhibir la producción de LH endógena. Por otro lado, tanto en el síndrome de ovario poliquístico (PCO) como en el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) se ha descrito un aumento de sustancias vasoactivas como citoquinas, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y alteraciones en la proliferación y apoptosis de células foliculares. Los factores angiogénicos contribuyen al aumento de permeabilidad vascular y a la formación de quistes ováricos, provocados por un posible aumento de la proliferación/diferenciación de células foliculares o de la inhibición de la apoptosis. Existen muy pocos trabajos que muestran evidencias sobre el posible uso de análogos de GnRH en estas enfermedades. Tomando en cuenta estas consideraciones, se realizó este estudio con el objetivo de evaluar los efectos de la administración del agonista de GnRH acetato de leuprolide (LA) y del antagonista de GnRH Antide (Ant) sobre la expresión del VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) y de ANPT-1 y sus receptores en folículos ováricos, utilizando como modelo experimental ratas prepuberales tratadas con eCG (gonadotropina coriónica equina).



**Estamos ahí,
donde comienza
la vida.**

Visite nuestra página Web - www.seremas.com - info@seremas.com - consultas@seremas.com