

EFFECTOS DEL NEUROESTEROIDE ALLOPREGNENOLONA SOBRE RECEPTORES DE PROGESTERONA OVÁRICOS. EFFECTS OF THE NEUROESTEROID ALLOPREGNENOLONE ON OVARIAN PROGESTERONE RECEPTORS.

Cáceres Antonella Rosario Ramona^{1,2}; Caliri Martina¹; Pelegrina Laura^{1,2}; Martínez Antonio³; Parborell Fernanda⁴; Laconi Myriam^{1,2}

¹Universidad Juan Agustín Maza.

²Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU)- CONICET

³Instituto de Medicina Reproductiva

⁴Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) - CONICET

Contacto: acaceres@mendoza-conicet.gov.ar

Palabras Clave: Ovario, Allopregnanolona, Receptores.

Keywords: Ovary, Allopregnanolone, Receptors.

Allopregnenolona (ALLO) es un neuroesteroide y el principal metabolito activo de progesterona. Presenta múltiples propiedades a nivel del SNC tales como la reducción de la ansiedad, la potenciación de la memoria y el aprendizaje, así como efectos neuroprotectores. Su concentración varía durante el ciclo estral, la preñez y en situaciones de estrés. Previamente probamos que ALLO, icv en dosis farmacológica (6 μ M) ejerce efectos sobre diversos parámetros reproductivos. Produjo una inhibición de la secreción de hormona luteinizante (LH), la ovulación y la receptividad sexual, además, indujo un aumento de los niveles de Pg y prolactina sérica. A nivel central se conoce que ejerce sus efectos a través del receptor GABA_A, pero en el ovario aún se desconocen los mecanismos de acción. Hipotetizamos que el efecto de ALLO se extiende hacia la morfo-fisiología ovárica. Determinamos, entonces, los efectos de ALLO i.c.v. sobre la expresión de receptores de progesterona clásicos (RP) en el ovario. El efecto de progesterona en la fisiología ovárica es bien conocido, así como su relación con la inhibición de la apoptosis ovárica. Se utilizaron ratas hembras adultas vírgenes de la cepa Sprague Dawley (*Rattus norvegicus*) de 60 días de edad, con un peso de 250 – 300g, nacidas y criadas en el bioterio central de IMBECU. Mantenido en condiciones controladas de temperatura (21 \pm 2°C) e iluminación (12 hs luz/12 hs oscuridad), con libre acceso a alimento (alimento balanceado Cargill, Córdoba, Argentina) y agua. Todos los experimentos realizados en este trabajo siguieron las pautas para cuidado y uso de animales de laboratorio provistas por el CICUAL (protocolo experimental N° 141021/2015), Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina. En la mañana del proestro se administró el neuroesteroide en un volumen de 1 μ l en el ventrículo lateral derecho por medio de una cirugía estereotáxica. Los animales fueron anestesiados según protocolos de rutina (Ketamina 90 mg/kg + Xilazina 10 mg/kg i.p.).

Luego del sacrificio, se extrajeron ambos ovarios, se limpiaron y se conservaron a -80°C hasta la extracción de ARN por TRIZOL. Luego de la extracción se verificó la integridad de ARN extraído por medio de una electroforesis en gel de agarosa. Seguido a esto, se sintetizó el cDNA utilizando un termociclador. Se realizó PCR real time para la evaluación de la expresión de receptores clásicos de progesterona (PR) PR-A, PR-B y PR totales. El tratamiento administrado no indujo cambios significativos a nivel de la expresión de los receptores de progesterona clásicos en el ovario. Previamente, en nuestro laboratorio, la administración ICV del neuroesteroide indujo un aumento de la atresia folicular. La apoptosis de las células de la granulosa es, junto a la degeneración del ovocito, el evento principal de la atresia folicular. La progesterona, ejerce una acción anti-apoptótica sobre las células de la granulosa a través de su acción sobre los RP. Aparentemente, el aumento en la apoptosis causado por ALLO, no induce cambios en la expresión de receptores.