

Ovarios bioartificiales en ratas como alternativa de la terapia hormonal tradicional

Bioartificial ovaries studied in rats as alternative to traditional hormone therapy

Sittadjody S, Saul JM, McQuilling JP, et al. In vivo transplantation of 3D encapsulated ovarian constructs in rats corrects abnormalities of ovarian failure. Nat Commun. 2017;18(1):1858.

Resumen. Una nueva investigación del Instituto Wake Forest para Medicina Regenerativa sugiere la posibilidad de bioingeniería de ovarios artificiales en el laboratorio para proporcionar terapia de reemplazo hormonal para mujeres. El tratamiento fue diseñado para secretar hormonas de forma natural en función de las necesidades del cuerpo en lugar de que la mujer tome una dosis específica de medicamentos cada día.

Para diseñar los ovarios bioartificiales 3D, el equipo de investigación aisló los dos tipos de células que se encuentran en los ovarios (teca y granulosa) de las ratas. Se usó una membrana delgada como cápsula para contener las células, y estas se implantaron en ratas a las que se les habían extirpado los ovarios. La cápsula fue diseñada para permitir el ingreso de oxígeno y nutrientes, y para evitar que la mujer rechace las células. Las ratas se estudiaron durante 90 días y se compararon con animales con función ovárica normal, ratas no tratadas y ratas que recibieron una dosis baja o alta de medicamentos tradicionales de terapia hormonal (TH). El estudio analizó tres áreas comúnmente afectadas por la pérdida de la función ovárica: composición corporal, salud ósea y salud uterina. Los investigadores encontraron que los constructos basados en células podían lograr un porcentaje sustancialmente más bajo de niveles de grasa corporal que las dosis bajas de TH y tenían los mismos resultados que los animales con ovarios intactos. El tratamiento celular también produjo mejores resultados óseos que la TH tradicional. Los investigadores también evaluaron el tejido uterino en animales de estudio y encontraron que la salud uterina en los animales tratados con células era similar a la de los animales con ovarios intactos. Los investigadores dicen que un paso futuro será determinar si

el tratamiento es efectivo en las mujeres y si las células del donante pueden ser una opción segura. Es poco probable que las mujeres que necesitan TH tengan suficientes células ováricas para el trasplante. Permitir el uso de tejido ovárico funcional de donantes podría usarse para diseñar ovarios bioartificiales para mujeres con ovarios que no funcionan.

Comentarios

El artículo de Sittadjody y sus colegas describe la implantación de «constructos» ováricos encapsulados en 3D para «corregir anomalías de la falla ovárica» en roedores ovariectomizados. La granulosa ovárica implantada y las células de teca respondieron a las gonadotropinas endógenas elevadas de los animales castrados con la secreción, en una semana, no solo de estradiol y progesterona, sino también de inhibina y testosterona.

Durante el estudio de 90 días, los niveles alcanzados de hormonas ováricas fueron intermedios entre los de animales intactos y castrados. La secreción de estradiol y progesterona parece tener cierta ritmicidad cíclica, aunque los autores no lo destacan. A través de la retroalimentación hipofisaria, la producción de hormona mediante estos «constructos» implantados condujo rápidamente, en el plazo de un mes, a la normalización de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la secreción de hormona luteinizante compatible con niveles en animales intactos con ovario.

Como resultados, el estudio encontró la restauración clínica de la composición corporal (menos grasa y más músculo), el mantenimiento del metabolismo óseo y la arquitectura, y los efectos uterinos positivos (tamaño normal y

endometrio). Por lo tanto, la conclusión es que las células implantadas con esteroides ováricos respondieron a las gonadotropinas endógenas a nivel de castración con producción de esteroides y restauración de LH y FSH a niveles reproductivos con efectos positivos sobre la composición corporal y los huesos. La producción de inhibina probablemente contribuyó a la restauración de FSH; y la producción de testosterona probablemente contribuyó a la composición ósea y corporal.

Es de destacar que este estudio no informó sobre el trasplante de folículos ováricos, y no se menciona la ovulación o la fertilidad. Por lo tanto, al considerar la corrección de «anomalías de la insuficiencia ovárica», el título sería más específico si indicara que este proceso corrige algunas anomalías hormonales de la insuficiencia ovárica pero no de la fertilidad. Esto está en contraste con un informe de restauración de la fertilidad con un ovario bioprostético en ratones castrados¹.

Sin embargo, el proceso y los resultados con la implantación de una «construcción» ovárica son provocativos y sin duda especulan abiertamente sobre cómo este proceso podría aplicarse a la restauración hormonal en mujeres posmenopáusicas.

El informe abarca un experimento de 90 días, por lo que abundan las preguntas prácticas. ¿Cuál sería el origen de las células ováricas? ¿Cuánto tiempo durarían estos constructos? ¿Dónde serían implantados en las mujeres, y con qué facilidad podrían ser cambiados o eliminados? ¿Cuáles son las consideraciones inmunológicas, como el rechazo de tejidos o la inflamación? Estos son desafíos; pero se pueden abordar, como lo demuestra la investigación clínica en curso y el refinamiento de las células implantadas de paratiroides² e islotes pancreáticos³.

¿Cuál sería la desventaja para las mujeres? Aunque los niveles hormonales logrados estaban a medio camino entre los animales intactos de ovario y los animales ovariectomizados, la evaluación de los resultados adicionales sería de interés: ¿Cuáles son los efectos cardiovasculares, de mama y cognitivos? ¿Con qué eficacia se aliviarían los síntomas de la menopausia?

No está claro cómo llegaron los investigadores a la «dosis» de células para implantar, y parece posible que un número mayor o menor se asocie con niveles más altos o más bajos de producción de hormonas.

Además, la restauración de la ciclicidad de la hormona puede o no restablecer el sangrado menstrual (no se nos informa de ninguna hemorragia en estos animales), probablemente no deseado por la mayoría de las mujeres. Las mujeres con trastornos cíclicos del estado de ánimo, la migraña o las mamas podrían preferir la constancia de la TH actualmente administrada.

Finalmente, un punto adicional merece énfasis cuando se considera la importancia de este estudio: los niveles de FSH se normalizaron. Este informe es totalmente coherente con dos informes sobre los efectos de un anticuerpo bloqueador de FSH en ratones: en uno, un anticuerpo contra la subunidad Beta de FSH previno la pérdida ósea al inhibir la resorción ósea y estimular la síntesis ósea;⁴ mientras que en el segundo informe reciente, el bloqueo de la FSH indujo tejido adiposo termogénico y reducción de la grasa corporal.^{5,6}

Si la FSH se redujo por un anticuerpo bloqueante o secreción de estradiol e inhibina en el tejido, los resultados positivos relacionados con la composición corporal y el hueso parecen ser similares. En la práctica, la reducción de la FSH no es un objetivo de la TH. Las dosis de estradiol serían demasiado altas para ser seguras, y antes de estos informes, no se conocía ningún beneficio para considerar la disminución de la FSH.

Estos nuevos informes podrían engendrar un cambio de paradigma en la manera en que pensamos sobre la FSH, y la investigación que aborde los posibles beneficios de normalizar la FSH tiene sus méritos.

Somos conscientes de que la TH, tal como se usa actualmente, es eficaz para muchos resultados, pero no es perfecta. Tal vez hayamos estado ladrando al árbol equivocado todos estos años al centrarnos exclusivamente en el tratamiento con esteroides ováricos, estrógeno y progesterona.

Hemos visto en gran medida la FSH como importante durante la vida reproductiva por su

papel en el reclutamiento y el desarrollo de folículos, pero en la posmenopausia, la FSH se ha relegado en gran parte al papel de un biomarcador de reserva ovárica. Estos estudios nos desafían a reconsiderar los posibles efectos perjudiciales de la FSH elevada y avanzar con la investigación en mujeres para ver si las lecciones aprendidas en el laboratorio podrían tener un potencial humano.

Referencias

1. Laronda MM, Rutz AL, Xiao Sh, et al. A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice. *Nat Commun.* 2017;8:15261.
2. Toledo PC, Rossi RL, Cariedes P. Micro-encapsulatioin of parathyroid cells for the treatment of hypoparathyroidism. *Methods Mol Biol.* 2017;1479:357-63.
3. Kieffer TJ, Woltjen K, Osafune K, Yabe D, Inagaki N. Beta-cell replacement strategies for diabetes. *J Diabetes Investig.* 2017;Oct 6 [Epub ahead of print]
4. Zhu LL, Blair H, Cao J, et al. Blocking antibody to the B-subunit of FSH prevents bone loss by inhibiting bone resorption and stimulating bone synthesis. *PNAS.* 2012;109:14574-9.
5. Liu P, Ji Y, Yuen T, et al. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat. *Nature.* 2017;546:107-12.
6. Kohrt WM and Wierman ME. Preventing fat gain by blocking follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med.* 2017;377:293-5.

Cynthia A Stuenkel, MD, NCMP
Clinical Professor of Medicine
University of California, San Diego, School of Medicine
La Jolla, California

Conflicto de intereses

El Dr. Stuenkel no reporta relaciones financieras relevantes.

Selecciones del editor de Menopausia para marzo de 2018

- MARGERY GASS, MD; JOSEPH LARSON, MS; BARBARA COCHRANE, PHD, RN; JOANN E. MANSON, MD, DRPH; DOROTHY LANE, MD, MPH; VANESSA BARNABEI, MD, PHD; JUDITH OCKENE, PHD, MED, MA; MARCIA L. STEFANICK, PHD; CHARLES MOUTON, MD, MS

Actividad sexual y síntomas vaginales en la fase posterior a la intervención de la Iniciativa de salud de la mujer, Ensayos de terapia hormonal

Sexual activity and vaginal symptoms in the postintervention phase of the Women's Health Initiative Hormone Therapy trials

Algunas mujeres experimentan un aumento en los síntomas de la función sexual y vaginal después de suspender la terapia hormonal oral a largo plazo. Se observó una prevalencia significativamente más alta de actividad sexual en las mujeres asignadas al azar a la terapia con estrógenos en comparación con el placebo en el subgrupo que se había sometido a ooforectomía bilateral.

- CHRISTY COSTANIAN, MSC; HUGH MCCAGUE, PHD; HALA TAMIM, PHD

Edad en la menopausia natural y sus factores asociados en Canadá: análisis transversales del Estudio Longitudinal Canadiense sobre el Envejecimiento

Age at natural menopause and its associated factors in Canada: cross-sectional analyses from the Canadian Longitudinal Study on Aging

Este estudio muestra la importancia de los factores de estilo de vida y las condiciones de salud para determinar la edad de la menopausia.

- JAMES H. PICKAR, MD; JOANNE LAVENBERG, BS; KAIJIE PAN, MS; BARRY S. KOMM, PHD

Investigación inicial sobre la relación de dosis óptima de estrógenos conjugados y bazedoxifeno: un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de fase 2 de búsqueda de dosis

Initial investigation into the optimal dose ratio of conjugated estrogens and bazedoxifene: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 dose-finding study.

Este estudio proporcionó información sobre la selección de dosis de estrógenos conjugados y bazedoxifeno para proporcionar el mejor equilibrio de eficacia y seguridad endometrial en mujeres posmenopáusicas.

- HOLLYN. THOMAS, MD, MS; MEGAN HAMM, PHD; RACHEL HESS, MD, MS; REBECCA C. THURSTON, PHD

Cambios en la función sexual entre mujeres de mediana edad: «Soy mayor... y soy más sabio»

Changes in sexual function among midlife women: "I'm older.... and I'm wiser"

En este estudio cualitativo las mujeres describieron experimentar cambios positivos y negativos en la función sexual durante la mediana edad. Cuando ocurrieron cambios negativos, las mujeres a menudo se adaptaron conductualmente y psicológicamente.