

PREMIO EDGARDO NICHOLSON**EVALUACIÓN DE NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS NATURALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS****Autores:**

Luciana Ferella^a, Juan Ignacio Bastón^b, Mariela Andrea Bilotas^c, José Javier Singla^d, Alejandro Martín González^e, Carla Noemí Olivares^f, Gabriela Fabiana Meresman^g

a Becaria Doctoral CONICET. Laboratorio de Fisiopatología Endometrial, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET), Buenos Aires, Argentina.

b Becario Post-doctoral, CONICET. Laboratorio de Fisiopatología Endometrial, IBYME-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

c Investigadora Adjunta, CONICET. Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, IBYME-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

d Médico de planta. Servicio de Ginecología. Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Buenos Aires, Argentina.

e Jefe de Endoscopia ginecológica y endometriosis. Hospital Naval “Cirujano Mayor Dr. Pedro Mallo”, Buenos Aires, Argentina.

f Investigadora Asistente, CONICET. Laboratorio de Fisiopatología Endometrial, IBYME-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

g Investigadora Independiente, CONICET. Directora del Laboratorio de Fisiopatología Endometrial, IBYME-CONICET, Buenos Aires, Argentina. Prof. Adjunta, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina.

Investigador responsable: Gabriela Fabiana Meresman, PhD.

E-mail: g.meresman@ibyme.conicet.gov.ar

Fecha de finalización del trabajo: marzo de 2018

Resumen

La endometriosis es una enfermedad ginecológica benigna caracterizada por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Afecta al 10% de las mujeres en edad reproductiva siendo los síntomas más importantes el dolor pelviano crónico y la infertilidad.

El tratamiento actual consiste en una intervención quirúrgica mediante la cual las lesiones endometriósicas son extirpadas, seguido de un tratamiento farmacológico que disminuye los niveles de estrógenos en sangre. Si bien

inicialmente resulta efectivo, se sabe que la administración de estas drogas conlleva efectos adversos indeseados y retrasa la posibilidad de gestar un embarazo. Siendo así, resulta indispensable la búsqueda de alternativas terapéuticas que resulten inocuas, con compuestos que inhiban los mecanismos involucrados en el desarrollo de la enfermedad y que potencialmente puedan ser administrados por períodos prolongados sin interferir sobre la posibilidad de lograr un embarazo.

Dado que los productos de origen natural cumplen con estas condiciones, hace algunos años nuestro grupo ha iniciado la búsqueda de posibles fitoterapéuticos para el control de la endometriosis. La continuación de esta búsqueda, nos ha conducido a proponer como objetivo de este trabajo la evaluación de compuestos bioactivos de dos especies vegetales con probados efectos terapéuticos beneficiosos: *Rosmarinus officinalis* y *Scutellaria baicalensis*, sobre distintos modelos de endometriosis experimental.

El ácido carnósico y el ácido rosmarínico constituyen dos de las moléculas bioactivas más abundantes de las hojas del romero (*Rosmarinus officinalis*) y son responsables de la actividad antioxidante del arbusto. Se les han atribuido funciones antitumorales, antiinflamatorias y antinociceptivas.

Por otra parte, la medicina china a base de hierbas está siendo utilizada por millones de pacientes con endometriosis con excelentes resultados en el alivio de los síntomas y en el incremento de la fertilidad. La ventaja de esta medicina oriental es que no provoca efectos adversos y aún más, disminuye el dolor premenstrual y mejora los parámetros de fertilidad comparada a la medicina tradicional occidental. A pesar de estos claros beneficios, no se conoce el modo de acción específico de esta combinación de hierbas. *Scutellaria baicalensis*, contiene en su raíz wogonina, un flavonoide que constituye una de las principales moléculas bioactivas de la medicina herbaria china. La acción de wogonina ha sido asociada con procesos antitumorales, antiinflamatorios y antiproliferativos.

Hemos evidenciado un potente efecto antiproliferativo sobre cultivos primarios de células endometriales estromales humanas provenientes de biopsias de mujeres controles y mujeres con endometriosis, así como también sobre la línea celular endometrial estromal humana T-HESC. El ácido carnósico y la wogonina además indujeron arresto del ciclo celular en el estadio G2/M en la línea celular T-HESC. Comprobamos además la actividad antioxidante del ácido rosmarínico sobre células T-HESC, y descubrimos la capacidad prooxidante de wogonina sobre estas células.

Conociendo el papel clave de los estrógenos en la endometriosis, resulta novedoso que wogonina haya sido capaz de disminuir la expresión del receptor de estrógenos alfa en la línea celular T-HESC. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la secreción de estradiol, indicando que los efectos obtenidos sobre el crecimiento endometrial no estarían mediados por esta vía.

En el modelo in vivo de endometriosis experimental pudimos demostrar que los tres compuestos inhibieron el crecimiento de las lesiones endometriósicas inducidas quirúrgicamente en los ratones. Asimismo, luego de cada tratamiento observamos una disminución significativa de la proliferación de las células estromales y epiteliales de las lesiones y en el caso de los tratamientos con ácido rosmarínico y wogonina además se evidenció un efecto proapoptótico.

Sin perder de vista que queda mucho camino por recorrer, consideramos a estos resultados como promisorios ya que aportan contundentes evidencias para continuar en la búsqueda de potenciales estrategias terapéuticas para el tratamiento para la endometriosis.