

PROYECTO DE INVESTIGACION

ESTUDIO DEL EFECTO DE TRES COMULADORES DEL MONOFOSFATO CICLICO DE ADENOCINA EN LA INDUCCION DE LA OVULACION

FASE I. ESTUDIO DE LA OVULACION DE CONEJAS

Por: Bernardo Agudelo¹, Juan Guillermo Maldonado¹, Antonio Builes¹,
Fernando Montoya², Hilda Nora Jaramillo³, María Teresa Gutiérrez³,
Mónica Botero⁴, Guillermo Latorre⁵.

I. OBJETIVOS

1. Analizar el efecto de la teofilina, la nitrendipina y el fenoterol (comoduladores del AMPc) en las concentraciones plasmáticas de AMPc en conejas, durante el periodo periovulatorio.
2. Evaluar la correlación entre las concentraciones de AMPc, las hormonas gonadotrópicas y esteroides sexuales, la ovulación y el número de embriones en conejas, tratadas comoduladores del AMPc y apareadas por monta natural.
3. Buscar un modelo animal que permita el estudio de los efectos del AMPc en la fisiopatología de la ovulación.

INTRODUCCION

Las gonadotropinas ejercen sus efectos en la ovulación induciendo la producción del AMPc como segundo mensajero intracelular. Al disponer de sustancias farmacéuticas que favorecen directa e indirectamente la producción del AMPc y de evidencias experimentales que indican que en el folículo preovulatorio de la rata se puede inducir ovulación solo con FSH, si se logra un adecuado incremento del AMPc intracelular, proponemos que se podría mejorar la respuesta ovulatoria utilizando los comoduladores del AMPc. Para obtener un mayor número de embriones implantados, o de corregir alteraciones de la ovulación que se presentan comunmente en los animales domésticos, como sería el caso del ovario con múltiples folículos en las yeguas.

1 Programa de Reproducción. Facultad de Medicina U. de A.

2 Centro de Investigaciones Médicas, U. de A.

3 Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina U. de A.

4 Dpto. de Zootecnia, Facultad de Medicina, Veterinaria y de Zootecnia, U. de A.

5. Servicio de Endocrinología, Facultad de Medicina, U. de A.

Las gonadotropinas FSH y LH al unirse a sus receptores específicos, los activan y transmiten su señal al interior celular, mediante un complejo metabólico que estimula la adenilciclase, encima encargada de formar el AMPc (a partir del ATP) el cual actúa como segundo mensajero. Este se une con alta afinidad a una proteínaquinasa dependiente de AMPc, responsable de la cascada metabólica que refleja finalmente el efecto hormonal.

Una vez que la célula ha respondido al estímulo del segundo mensajero, los niveles de AMPc retornan a sus valores basales gracias a dos mecanismos: 1) la encima fosfodiesterasa (PDE) lo metaboliza a 5'AMP, forma no cíclica y sin actividad biológica; y 2) puede ser liberado al líquido extracelular. El efecto fisiológico del AMPc depende del incremento de la concentración intracelular, en tanto que la fracción liberada al medio extracelular no ejerce actividad biológica.

Al disponer de fármacos de fácil acceso y con mínimos efectos colaterales, con los cuales podríamos mejorar la respuesta del AMPc como segundo mensajero de las gonadotropinas, sobre las células blanco de la unidad folicular, proponemos un nuevo esquema terapéutico que no deja de ser atractivo e innovador. Estos fármacos, al potenciar la producción del AMPc intracelular, facilitarían el proceso ovulatorio; ellos son las xantinas (teofilina), los betamiméticos (fenoterol) y los bloqueadores del calcio (nitrendipina).

Tanto en el campo reproductivo humano como en el animal, la implementación de esquemas terapéuticos eficientes y a bajos costos para optimizar la ovulación, como sería el uso de los comodulares del AMPc, redundaría de los resultados reproductivos benéficos, buscados por los estudios de fertilidad.

El presente estudio es la Fase I del proyecto, en la cual se pretende buscar un modelo animal para estudiar el efecto de los comoduladores del AMPc en la ovulación. En las Fases II y III se estudiará el efecto de los comoduladores del AMPc en la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno, en mujeres con síndrome de anovulación por ovario poliquístico (SOP). En la Fase II se espera optimar la respuesta ovulatoria de las pacientes y en la Fase III, se pretende lograr una gestación exitosa después de tratamiento.

HIPOTESIS A EXAMINAR

1. Entre los diferentes medicamentos que incrementan los niveles de AMPc intracelular, los betamiméticos son los más eficientes en la comodulación del AMPc durante la inducción de la ovulación.

Población de Estudio:

En proyecto se utilizarán conejas vírgenes de la raza nuevazelandia blanco (NZB), seleccionadas a los 3 meses de edad; se aclimatarán durante un mes en el vivar

de la Hacienda El Progreso de la Universidad de Antioquia. Una vez alcancen el 75% del peso adulto para el estándar de la raza, serán asignadas al azar, a algunos de los grupos descritos en el diseño experimental.

Cuantificaciones hormonales. Se cuantificarán las siguientes hormonas:

1. FSH
2. LH
3. Progesterona
4. Estrógenos
5. AMPc
6. Gonadotropina coriónica de conejo (rCG).

Las diferentes hormonas se cuantificarán por radio inmunoanálisis (RIA) de acuerdo con la estandarización prescrita por las casas productoras de los estuches. Las mediciones se harán en serie, de las muestras almacenadas y codificadas de cada uno de los sujetos de estudio. El lugar de referencia para las mediciones hormonales, serán el Laboratorio de Radioinmunoanálisis de la Clínica Las Américas y el Laboratorio de Radio-inmuno-análisis de la Facultad de Medicina U. de A.

DISEÑO EXPERIMENTAL

El estudio propuesto es de tipo experimental. Las hembras serán asignadas, al azar, alguno de los siguientes grupos experimentales:

- Grupo 1:** Hembras apareadas con el macho que no reciben tratamiento con el AMPc.
- Grupo 2:** Hembras apareadas con el macho que reciben tratamiento con placebo (SSF).
- Grupo 3:** Hembras apareadas con el macho que reciben tratamiento con teofilina.
- Grupo 4:** Hembras apareadas con el macho que reciben tratamiento con nitrendipina.
- Grupo 5:** Hembras apareadas con el macho que reciben tratamiento con fenoterol.
- Grupo 6:** Hembras que reciben tratamiento con hCG e inmediatamente son apareadas con el macho.

