

EFFECTO DE LA HIPOXIA-REOXIGENACIÓN SOBRE EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN LA PLACENTA HUMANA

EFFECT OF HYPOXIA-REOXYGENATION ON THE ENDOCANNABINOID SYSTEM IN THE HUMAN PLACENTA.

Tomás Etcheverry¹, Paula Accialini¹, Florencia Loureiro¹, Mercedes Negri Malbrán², Gustavo Leguizamón², Nora Martínez³, Mariana Farina¹.

1, Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. 2, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina. 3, Instituto de Fisiología y Biofísica Bernardo Houssay (IFIBIO-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Los endocannabinoides son un grupo de ligandos lipídicos que, junto con los receptores cannabinoides y las enzimas de síntesis y degradación, conforman al sistema endocannabinoide (SEC). La anandamida (AEA) es uno de los principales endocannabinoides producidos por la placenta humana [1]. Sus niveles están regulados por su síntesis y degradación por las enzimas NAPE-PLD y FAAH, respectivamente [2]. Se ha descrito que el SEC juega diferentes roles en la fisiología placentaria y que alteraciones en el mismo están asociadas a patologías placentarias [3]. Nuestro laboratorio demostró previamente que las placentas preeclámpticas expresan mayores niveles proteicos de NAPE-PLD y menores niveles proteicos y actividad de FAAH, sugiriendo un aumento en el tono de AEA [4].

Uno de los principales modelos propuestos para la fisiopatología de la preeclampsia es el daño por hipoxia-reoxigenación (H/R). Nuestro objetivo fue investigar si la H/R o HIF-1 α mimetizan los cambios observados en varios componentes del SEC en preeclampsia. Explantos de placentas de cesáreas electivas a término sometidos a H/R mostraron mayores niveles de mRNA de NAPE-PLD, mientras que con la estabilización de HIF-1 α no hubo cambios. Para el caso de FAAH, ambas condiciones disminuyeron significativamente los niveles de mensajero. En conclusión, la H/R mimetiza los principales cambios en el SEC vistos en preeclampsia.

Palabras clave: Endocannabinoides. Hipoxia-reoxigenación. Preeclampsia.

Endocannabinoids are a group of lipid ligands, which alongside the cannabinoid receptors and the enzymes in charge of their synthesis and degradation, conform the endocannabinoid system (ECS). Anandamide (AEA) is one of the main endocannabinoids produced by the human placenta [1]. Its levels are regulated by synthesis and degradation by NAPE-PLD and FAAH enzymes, respectively [2]. It has been described that the ECS play different roles in human placentation, and alterations in this system are associated with placental pathologies [3]. Our lab has previously demonstrated that preeclamptic placenta express more NAPE-PLD protein and less FAAH protein and activity, suggesting an increase in AEA tone [4].

One of the main models proposed for the pathophysiology of preeclampsia is the damage by hypoxia-reoxygenation (H/R). Our aim was to investigate if H/R or HIF-1 α could mimic the changes observed in the several components of the ECS in preeclampsia. Placental explants were obtained from elective cesarean term placentas. Explants under H/R showed higher NAPE-PLD mRNA levels, while the HIF-1 α stabilization did not present any changes. In the case of FAAH, both conditions significantly diminished FAAH mRNA. In conclusion, H/R could mimic the changes observed in preeclamptic placentas.

Keywords: Endocannabinoids. Hypoxia-reoxygenation. Preeclampsia.

Declaration of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- [1] T.H. Marczylo, P.M. Lam, A.A. Amoako, J.C. Konje, Anandamide levels in human female reproductive tissues: solid-phase extraction and measurement by ultraperformance liquid chromatography tandem mass spectrometry, *Anal Biochem* 400(2) (2010) 155-62.
- [2] F. Fezza, C. De Simone, D. Amadio, M. Maccarrone, Fatty acid amide hydrolase: a gate-keeper of the endocannabinoid system, *Subcell Biochem* 49 (2008) 101-32.
- [3] M.A. Costa, The endocannabinoid system: A novel player in human placentation, *Reprod Toxicol* 61 (2016) 58-67.
- [4] C. Aban, G.F. Leguizamon, M. Cella, A. Damiano, A.M. Franchi, M.G. Farina, Differential expression of endocannabinoid system in normal and preeclamptic placentas: effects on nitric oxide synthesis, *Placenta* 34(1) (2013) 67-74.