

Análise de Tecidos Estrogênio-Dependentes de Ratos com Enxertos Ovarianos Criopreservados Tratados com Células-Tronco Derivadas de Tecido Adiposo

Luciana Lamarão Damous, Graciella Calsolari Figueiredo, Ana Carolina Linhares Silveira, Ana Elisa Teófilo Saturi de Carvalho, José Eduardo Krieger, José Maria Soares-Jr, Edmund Chada Baracat

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Introdução: O transplante de tecido ovariano é uma técnica promissora para preservar a fertilidade em crianças ou mulheres sem filhos que passarão por tratamentos citotóxicos. Atualmente, seu possível uso como método natural de terapia hormonal na menopausa tem sido discutido. No entanto, por ser um transplante avascular, um fator limitante para a sobrevivência do enxerto é a hipóxia inicial e muitas substâncias têm sido testadas para acelerar a neovascularização pós-transplante.

Objetivo: Avaliar tecidos estrogênio-dependentes – glândulas mamárias, útero e vagina - de ratas com enxertos ovarianos criopreservados e tratados com células-tronco derivadas do tecido adiposo (CTTA).

Método: Foram utilizadas 20 ratas Wistar adultas submetidas ao transplante ovariano autólogo criopreservado e distribuídas em dois grupos ($n=10$, cada), de acordo com o tratamento realizado no enxerto – CTTA (Exp) ou meio de cultura (C). Os animais foram oroforectomizados e ambos os ovários submetidos a protocolo de criopreservação lenta e mantidos em N_2 por 24h. Após o descongelamento, os ovários inteiros foram transplantados no retroperitônio, sem anastomose vascular, fixados um em cada lado do músculo psoas com um ponto simples com fio inabsorvível. Imediatamente após ao transplante, foi aplicado na superfície dos enxertos células-tronco derivadas de tecido adiposo de ratas através de uma esponja absorvível à base Gelfoam. No grupo controle a esponja foi embebida apenas com meio de cultura. Entre 30-35º dia pós-operatório, o primeiro par de glândulas mamárias inguinais, útero e vagina foram removidos para análises histomorfológicas, morfométricas e imuno-histoquímicas para proliferação celular (Ki-67) e receptores hormonais de progesterona (RP) e estrogênio (RE).

Resultados: Todos os órgãos analisados apresentaram sinais de atrofia ($n=20$): epitélio vaginal queratinizado (2-3 camadas); útero com glândulas endometriais esparsas e estroma denso; tecido mamário com predominância de pequenos lobos e extensa infiltração adiposa intersticial. O tratamento com CTTA promoveu aumento do RE no endométrio (C $2,8 \pm 0,5$ vs. Exp $7,8 \pm 0,7$, $p < 0,05$), miométrio (C $4 \pm 0,3$ vs. Exp $5,8 \pm 0,5$ $p < 0,05$) e mama (C $2,5 \pm 0,3$ vs. Exp $5 \pm 0,8$ $p < 0,05$). Entretanto, RP e ki67 foram semelhantes entre os grupos ($p > 0,05$) em ambos os órgãos. Na

vagina, RP, RE e ki67 foram semelhantes entre os grupos ($p>0,05$). Não houve diferença entre os grupos na análise morfométrica em todos os órgãos ($p>0,05$).

Conclusões: O tratamento de enxertos ovarianos criopreservados com CTTA promoveu uma potencial recuperação de tecidos estrogênio-dependentes através do aumento dos receptores de estrogênio no útero e na mama.

Financiamento: FAPESP (2010/17897-5, 2012/09469-9, 2015/00246-5 e 2015/07709-0)

Referências

1. Damous LL, Shiroma ME, Carvalho AETS, Soares-Jr JM, Krieger JE, Baracat EC. Gene expression profile in experimental frozen-thawed ovarian grafts treated with scaffold-base delivery of adipose tissue-derived stem cells. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022 Jun 28;77:100066. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100066.
2. Damous LL, Nakamuta JS, Saturi de Carvalho AE, Carvalho KC, Soares JM Jr, Simões Mde J, Krieger JE, Baracat EC. Scaffold-based delivery of adipose tissue-derived stem cells in rat frozen-thawed ovarian autografts: preliminary studies in a rat model. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Aug;32(8):1285-94. doi: 10.1007/s10815-015-0527-x.
3. Damous LL, Nakamuta JS, Carvalho AE, Carvalho KC, Soares JM Jr, Simões Mde J, Krieger JE, Baracat EC. Does adipose tissue-derived stem cell therapy improve graft quality in freshly grafted ovaries? *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Sep 23;13:108. doi: 10.1186/s12958-015-0104-2.
4. Damous LL, Nakamuta JS, de Carvalho AE, Soares JM Jr, de Jesus Simões M, Krieger JE, Baracat EC. Adipose tissue-derived stem cell therapy in rat cryopreserved ovarian grafts. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Apr 15;6(1):57. doi: 10.1186/s13287-015-0068-3.