

Diferencias sexuales en el efecto de vesículas extracelulares placentarias humanas en el inmunometabolismo de macrófagos

Avalos, J.(1,2); Aguilera, F. (1,2); Lara, B.(1); Grasso, E.(1); Schafir, A.(1); Rios, D.M.(1); Britos, C.(3); Schapira, M.(3); Mariani, C.(3); Meller, C.(3); Ramhorst, R.(1); Merech, F.(1); Hauk, V.(1); Martí, M.(2); Vota, D.(1); Pérez Leirós, C.(1) & Paparini, D(1).

(1) Laboratorio de Inmunofarmacología. Depto. de Química Biológica,UBA, IQUIBICEN-CONICET. Ciudad Universitaria, Pab. 2, (1428), Buenos Aires, Argentina. (2) Laboratorio de Bioinformática. Depto. de Química Biológica,UBA, IQUIBICEN-CONICET. Ciudad Universitaria, Pab. 2, (1428), Buenos Aires, Argentina. (3) Servicio de Obstetricia, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina. *Contacto: daniel.paparini@gmail.com*

A lo largo del embarazo, la placenta libera factores solubles, entre ellos las vesículas extracelulares (EV), que regulan el funcionamiento de células blanco para establecer una interfaz materno-fetal exitosa. Esta última requiere de un control estricto para garantizar el desarrollo y mantenimiento de la placenta y el feto. Recientemente se reportó que habría una reprogramación inmunometabólica en la interfaz, pero mucho se desconoce, entre ello el rol de las EV en esto. Aquí estudiaremos si las EV placentarias, según el sexo del recién nacido [femenino (F) o masculino (M)], pueden reprogramar el fenotipo y metabolismo de monocitos circulantes obtenidos y diferenciados a macrófagos (MA). Compararemos los resultados con el inmunometabolismo de macrófagos placentarios (HB) obtenidos a término. Metodología: Los HB se aislaron de placentas humanas a término por digestión enzimática. Las EV se caracterizaron luego de aislarse por centrifugación diferencial de medios condicionados (CM) de explantos de placenta (CM-F o CM-M). Monocitos aislados de sangre periférica de voluntarias sanas se diferenciaron a MA con GM-CSF por 5 días. Evaluamos el inmunometabolismo de MA cultivados con CM o EV y los HB con sondas fluorescentes y anticuerpo específico de perfil por citometría de flujo. Resultados: Observamos que solo los MA cultivados con CM-F aumentaron hasta 2 veces la producción de moléculas antiinflamatorias (CD163, CD206 y CD209; P0.05) y esto fue acompañado por un aumento de gotas lipídicas y genes relacionados al metabolismo lipídico (P0.05). Se obtuvieron resultados similares al cultivarlos con las EV aisladas y en los HB ex vivo (P0.05). Conclusión: Los perfiles metabólicos y fenotípicos obtenidos en MA en este modelo in vitro con EV se asemejan a los observados en los HB ex vivo, lo que sugiere la participación in vivo de EV en la modulación sexo-específica del metabolismo de los macrófagos maternos y fetales.