

## **Curso de postgrado: Regulación de la respuesta inmune en la interfase materno-placentaria: Aspectos básicos e impacto en medicina traslacional**

Curso teórico, seminarios y laboratorio, 82 horas de duración con evaluación final para graduados de las carreras de Biología, Química, Bioquímica, Medicina, Biotecnología, Veterinaria y afines.

**Fechas:** Lunes 20 de Septiembre al Lunes 11 de Octubre de 2021

### **Directoras:**

Dra. Rosanna Ramhorst, Investigadora Independiente del CONICET y Dra. Claudia Pérez Leirós, Investigadora Principal del CONICET. Docentes de la Universidad de Buenos Aires.

*Laboratorio de Inmunofarmacología. Departamento de Química Biológica.*

*Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. IQUIBICEN, UBA-CONICET*

**Enfoque del curso:** Se analizarán los mecanismos inmunológicos implicados en la implantación y placentación, con especial foco en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica y la generación de una respuesta tolerogénica materna. Se abordarán los mecanismos de regulación de la respuesta inmune, las distintas poblaciones leucocitarias y su interacción con células trofoblásticas y estromales deciduals en etapas tempranas y durante la gestación. Asimismo, se abordará el estudio de mecanismos patogénicos con compromiso del sistema inmune en ciertas complicaciones del embarazo y fallas de la implantación.

### **Cronograma:**

	<b>Horario</b>	<b>CLASE</b>	<b>DOCENTES</b>	<b>TEMAS</b>
<b>Lunes 20/9</b> <b>AULA 6</b>	8 -930h	Introducción a los principales mecanismos de la respuesta inmune. Inmunidad innata	Dra. Soledad Gori	Inmunidad innata
	930-11h	Inmunidad adaptativa	Dra. Soledad Gori	Mecanismos de la respuesta inmune adaptativa
	11-12h	Anatomía, fisiología y producción de factores inmunoreguladores de la placenta	Dra. Cecilia Varone	Aspectos básicos de la fisiología placentaria humana y en distintos modelos animales
<b>Martes 21/9</b> <b>AULA 6</b>	8-9.30h	Inmunología del tracto reproductivo femenino. Programa de decidualización	Dra. Rosanna Ramhorst	Inmunidad en mucosas y tracto reproductivo femenino. Aspectos inmunológicos del proceso de decidualización. Participación de poblaciones leucocitarias en el ciclo menstrual: reclutamiento y perfil de activación
	9:30-11h	Interacciones inmunes-neuroendócrinas	Dra. Claudia Pérez Leirós	Factores inmunes y neuroendocrinos que modulan la gestación temprana
	11-12h	Generación de la Interfase materno-placentaria I	Dra. Claudia Pérez Leirós	Mecanismos inmunológicos involucrados en la interfase materno fetal: NK, monocitos y macrófagos

<b>Miércoles 22/9 SALA DE REUNIONES</b>	9-10.30h	Generación de la Interfase materno-placentaria II	Dra. Rosanna Ramhorst	Mecanismos inmunológicos involucrados en la interfase materno fetal : Relevancia de las Células dendríticas y Tregs
	1030-12.30hs	Generación de la Interfase materno-placentaria III	Dra. Ana Zenclussen	Evidencias experimentales de la contribución de las Células dendríticas y Tregs a la tolerancia materno-fetal
<b>Jueves 23/9 AULA 6</b>	<b>Taller I 9-13h</b>	Taller de Discusión y presentación de artículos  Coordina: Dr. Grass	Colaboran Lic. Fernandez Dr. Grasso Dra. Gallino	Trabajos seleccionados que demuestran la contribución de las distintas poblaciones leucocitarias a la generación y mantenimiento de la interfase materno-placentaria. Especialmente nos enfocaremos en los perfiles de activación de las células NK y macrófagos
<b>Viernes 24/9 SALA DE REUNIONES</b>	9 a 10.30hs	Infección por Zika en etapas tempranas de la gestación: Impacto sobre la funcionalidad de la placenta y el desarrollo fetal	Dra. Daiana Vota	Evidencias experimentales que demuestra como la infección por Zika afecta la funcionalidad de las células trofoblasticas y sus efectos en el embarazo
	10.30-11.30	Impacto de las infecciones de las infecciones por SARS-CoV-2 en el embarazo: COVID 19:	Dr. Esteban Grasso	Presentación de que demuestran como las infecciones por SARS-CoV-2 afectan el embarazo.
	11.30-12.30h	Asociación entre periodontitis y complicaciones gestacionales	Dra. Vanesa Hauk	Presentación de evidencias actuales de cómo la salud bucal se asocia con complicaciones gestaciones
<b>Lunes 27/9 AULA 6</b>	9-10.30h	Mecanismo de acción de drogas empleadas en complicaciones del embarazo	Dra. María Laura Ribeiro	Aspectos farmacodinámicos de drogas empleadas durante el embarazo
	11-12h	Micro y nanovesículas como biomarcadores en el embarazo	Dra. Diana Morales Prieto	Identificación, caracterización de mi las micro nanovesículas. Relevancia de las mismas en procesos asociados a la placentación y su utilización como biomarcadores.

	12-13hs	Modelos experimentales para el estudio de la interfase materno-fetal	Dr. Esteban Grasso	Modelos experimentales para el estudio de la interfase materno-fetal
<b>Martes 28/9</b> <b>AULA 6</b>	<b>Taller II</b> 9-13h	Taller de Discusión y presentación de artículos  Coordina: Dr. Gallino	Colaboran Dra. Bestach Dra. Gallino Dra. Gori	Trabajos seleccionados que demuestran la contribución de poblaciones leucocitarias a la generación y mantenimiento de la interfase. Nos enfocaremos en los perfiles de activación de las células dendríticas y la inducción y contribución de iTreg en el periodo peri-implantacional
<b>Miércoles 29/9</b> <b>SALA DE REUNIONES</b>	9-10.30h	Implantación embrionaria en humanos	Dr. Gustavo Martínez	Aspectos básicos y clínicos de la implantación embrionaria en humanos
	11-12h	Aspectos clínicos de las fallas reiteradas en implantaciones <i>in vitro</i>	Dra. Marcela Irigoyen	Presentación de las bases fisiopatológicas para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con fallas reiteradas de fertilizaciones <i>in vitro</i>
<b>Jueves 30/9</b> <b>AULA 6</b>	<b>Taller III</b> 9-13h	Taller de Discusión y presentación de artículos  Coordina: Dra. Calo	Colaboran Dra. Calo Lic. Fernandez Dr. Papparini	Trabajos seleccionados donde se aborda experimentalmente el estudio de mecanismos patogénicos en diversas complicaciones gestacionales y fallas de la implantación. Se discutirán abordajes y modelos <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i>
<b>Viernes 1/10</b> <b>SALA DE REUNIONES</b>	<b>TP I</b> <b>8-13hs</b>	Trabajo práctico I  Coordinan: Dra Gori y Dra Hauk	Dra. Calo Dr. Grasso Lic. Merech	Mostración de modelos <i>in vitro</i> de co-cultivo. Purificación de poblaciones leucocitarias e interacción con células trofoblásticas humanas (líneas celulares)

<b>Lunes 4/10 AULA 6</b>	9-1030h	Efectos inmunomoduladores del semen en la tolerancia materno-fetal	Dr, Ruben Motrich	Efectos inmunomoduladores del semen en la tolerancia materno-fetal
	11-12h	Papel del semen en la transmisión sexual de patógenos: mucho más que un vehículo	Dr. Ana Ceballos	Efectos inmunomoduladores del semen en la transmisión sexual de patógenos: foco en infecciones virales
<b>Martes 5/10 AULA 6</b>	<b>Taller IV</b> 9-13h	Taller de Discusión y presentación de artículos  Coordina: Dr. Paparini	Colaboran Dra. Calo Dra. Gallino Dr. Paparini	Estudio de la placenta como un órgano inmunológico. Hipótesis del doble <i>hit</i> en infecciones. Presentación y discusión de modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> para el estudio de enfermedades de transmisión sexual (especial foco en HIV)
<b>Miercoles 6/10 SALA DE REUNIONES</b>	9-10h	Tolerancia inmunológica y embarazo: Participación de los linfocitos B	Dr. Federico Jensen	Contribución de los linfocitos B en el proceso de tolerancia inmunológica y en proceso de autoinmunidad durante el embarazo
	10-11h	Mecanismos inmunológicos implicados en los trastornos reproductivos asociados a la enfermedad celíaca	Dra. Soñora	Complicaciones gestacionales y reproductivas asociadas a la presencia de autoanticuerpos circulantes.
	11-12h	Efectos de los anticuerpos anti $\beta 2$ glicoproteína I en la producción de mediadores inflamatorios en células de la interfase materno-fetal	Dra. Soñora	Mecanismos fisiopatológicos mediados por anticuerpos anti $\beta 2$ glicoproteína I
	<b>Taller V</b> 12.30-14h	Taller de Discusión y presentación de artículos  Coordina: Dra. Vota	Dra. Vota Dr. Paparini Lic. Merech	Trabajos seleccionados donde se analiza la modulación de la respuesta autoinmune y la inflamación crónica durante el embarazo y biomarcadores con potencial diagnóstico.
<b>Jueves 7/10 AULA 6</b>	TP II  8-13h	Trabajo práctico II  Coordinan: Dra Gori y Dra Hauk	Dra. Calo Dra. Hauk Lic. Fernández	Mostración de modelos <i>in vivo</i> en distintas cruza alogénicas murinas. Estructura del sitio de implantación en días 7,5-12,5. Aislamiento de macrófagos peritoneales e interacción con células apoptóticas
		<b>VIERNES 8-10 y LUNES 11-10</b>		<b>FERIADOS</b>
<b>Martes 12-10</b>	9-18h			<b>Evaluación Final</b>

## AULAS:

### SALA DE REUNIONES

- Link al aula: <https://zoom.us/my/reuniones.qb>
- Nombre del aula: reuniones.qb
- Contraseña: exactas20

### AULA 6

- Link al aula: <https://zoom.us/my/qb.aula06>
- Nombre del aula: qb.aula06
- Contraseña: exactas20

## Referencias

- Altmae et al. Interactome of human embryo implantation: identification of gene expression pathways, regulations and integrated regulatory networks. *Mol Endocrinol* 2012; 26:203-217.
- Boomsma et al. Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF. *Hum Reprod* 2009, 24:1427-1435.
- Binet F, et al. ER Stress and Angiogenesis, *Cell Metabolism* 2015; 22, 560-575.
- Brosens B et al. A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:615-616.
- Brosens JJ et al. Uterine selection of human embryos at implantation. *Sci Rep.* 2014 Feb 6;4:3894
- Challis JR et al. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009; 206-215.
- Couvineau A et al. The VPAC1 receptor: structure and function of a class B GPCR prototype. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012; 3:139-142.
- Dimitriadis E et al. LIF and IL11 in trophoblast-endometrial interactions during the establishment of pregnancy. *Placenta*. 2010, 31 Suppl:S99-104.
- Fraccaroli L et al. VIP modulates the inflammatory maternal response inducing tolerance to trophoblast-cells. *British J Pharmacol* 2009;156:116-126.
- Fraccaroli L et al. Defects in the VIP/VPAC system during early stages of the placental-maternal leukocyte interaction impair the maternal tolerogenic response. *Clin Exp Immunol* 2012;170(3):310-20.
- Fraccaroli L et al. VIP boosts regulatory T cell induction by trophoblast cells in an in vitro model of trophoblast-maternal leukocyte interaction. *J Leukoc Biol.* 2015 Apr 15. pii: jlb.1A1014-492.
- Gardner BM et al. Unfolded proteins are Ire1-activating ligands that directly induce the unfolded protein response. *Science*. 2011; 333:1891-1894.
- Garrido-Gomez T et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;3;114(40):E8468-E8477.
- Grasso E et al. Differential migration and activation profile of monocytes after trophoblast interaction. *PLoS One.* 2014 May 21;9(5):e97147.
- Grasso, Gori et al. Impact of the Reticular Stress and Unfolded Protein Response on the inflammatory response in endometrial stromal cells. *Sci Rep.* 2018; 16;8(1):12274.
- Grasso E et al. VIP induces the decidualization program and conditions the immunoregulation of the implantation process. *Mol Cell Endocrinol.* 2018, 15;460:63-72
- Guerin LR et al. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update* 2009;15:517-535.
- Hauk V et al. Vasoactive intestinal peptide induces an immunosuppressant microenvironment in the maternal-fetal interface of non-obese diabetic mice and improves early pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol.* 2014, 71(2):120-30
- Lerner A et al. IRE1 $\alpha$  induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death during endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab.* 2012, 16(2): 250-264.
- Mor G et al. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(8):469-482.
- Pan-Castillo B et al. Morphophysical dynamics of human endometrial cells during decidualization. *Nanomedicine* 2018; doi:10.1016/j.nano.2018.07.004
- Pascuali N et al. Inhibition of platelet-derived growth factor (PDGF) receptor affects follicular development and ovarian proliferation, apoptosis and angiogenesis in prepubertal eCG-treated rats. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 5;412:148-58.

- Pérez Leirós et al. Tolerance induction at the early maternal-placental interface through selective cell recruitment and targeting by immune polypeptides. *Am J Reprod Immunol* 2013
- Ramhorst R et al. Induction and recruitment of inducible regulatory T cells in an in vitro model of placental-maternal dialogue. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67:17-27.
- Ramhorst et al. Control of the inflammatory response during pregnancy: potential role of VIP as a regulatory peptide. *Ann N Y Acad Sci.* 2018; doi: 10.1111/nyas.13632.
- Scotti L et al. VEGF inhibition prevents ovarian alterations associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 392-401.
- Scotti L et al. Sphingosine-1-phosphate restores endothelial barrier integrity in ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Hum Reprod* 2016; 22:852-866
- Walter P & Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science.* 2011 Nov 25;334(6059):1081-6.
- Wang X et al. Synergistic effect of regulatory T cells and proinflammatory cytokines in angiogenesis in the endometriotic milieu. *Human Reproduction* 2017; 32, 1304–1317.
- Windsperger K et al. Extravillous trophoblast invasion of venous as well as lymphatic vessels is altered in idiopathic, recurrent, spontaneous abortions. *Hum Reprod* 2017; 32:1208–1217
- Yves F et al.. *Nature Nanotechnology* 12: 295–307 (2017),