

## ESTUDIO PRECLÍNICO DE LA EFECTIVIDAD DE FITOCOMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS

### *EMERGING PHYTOCHEMICALS FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS: PRECLINICAL STUDIES*

Investigadores USAL:

Meresman, Gabriela (gabriela.meresman@usal.edu.ar); Olivares, Carla; Carnovale, Noelia Romina

Alumno practicante USAL:

Guinazu, Camila

**Palabras clave:** endometriosis, endometrium, fitoterapia

**Keywords:** *endometriosis, endometrium, phytotherapy*

#### **Resumen**

La endometriosis (EDT) es una de las enfermedades ginecológicas más frecuentes en mujeres de edad reproductiva. La búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas, que tengan como blanco a los mecanismos etiopatogénicos y que se puedan administrar por plazos prolongados, es constante. Basándonos en antecedentes que advierten sobre el efecto inhibitorio de determinados compuestos naturales sobre el crecimiento tumoral y en nuestros promisorios estudios en EDT, proponemos evaluar la acción de estrategias novedosas para el tratamiento de esta patología: los compuestos activos del *Rosmarinus Officinalis* (romero), ácido carnósico y ácido rosmarínico. Este estudio permitirá evaluar y validar científicamente el uso de plantas medicinales utilizadas tradicionalmente por pueblos originarios de nuestro territorio en el tratamiento de una enfermedad considerada crónica, cuya terapéutica actual resulta deficiente. Este trabajo pretende en principio la optimización de la obtención, purificación y caracterización química de los polifenoles activos de ácido carnósico y ácido rosmarínico a partir de la planta del romero. La obtención de estos fitoterápicos a escala piloto nos permitirá comparar los resultados en cuanto a eficacia de inhibición de la EDT experimental con respecto a los compuestos puros comerciales. Asimismo, profundizaremos en el estudio de los mecanismos mediante los cuales los compuestos bioactivos provenientes del romero retrasan el crecimiento del tejido endometriósico. En esta investigación ahondaremos sobre sus vías de acción, centrándonos específicamente en estudiar las moléculas involucradas en la regulación de sus posibles efectos anti-proliferativos, proapoptóticos, antiinflamatorios y antiangiogénicos. Nuestra intención es abordar un estudio preclínico que evalúe la eficacia de estos fitoquímicos sobre cuatro modelos experimentales de EDT. Uno de estos modelos se optimizará durante este proyecto e intentará mimetizar una arquitectura endometrial tridimensional *in vitro* utilizando herramientas de ingeniería de tejidos. Confiamos en que la complementación de las distintas estrategias experimentales nos brindará las herra-

mientas necesarias para concluir acerca de la eficacia de los compuestos estudiados sobre la posible inhibición de la EDT. Por último, consideramos que el proceso de validación de productos naturales y su estudio en fase preclínica constituye el puntapié inicial para realizar la transferencia tecnológica a la industria, ensayo clínico, escalado y comercialización.

**Abstract:**

*Endometriosis is a chronic disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. This gynecological disorder affects around 6-10% of reproductive-age women. Recent advances in cancer research have focused on the use of extracts and bioactive compounds present in plants. The use of natural compounds provides the possibility of long-term administration with little to no associated toxicity to patients. Our study as well as others in endometriosis also supports the further investigation of novel, potentially safe and well-tolerated botanical products as innovative therapeutics. The phenolic diterpene carnosic acid (CA) and the polyphenol rosmarinic acid (RA) are the most abundant active compounds in rosemary (*Rosmarinus officinalis*) leaves and they are responsible for the anti-oxidant activity of this plant. Several studies have recently demonstrated their anti-tumoral and anti-inflammatory effects. Based on this background, the aims of our study are to optimize the obtaining methods, the purification and chemical characterization of CA and RA from the rosemary plant. Obtaining these phytotherapeutic agents on a pilot scale will allow us to evaluate the effect of CA and RA in-vitro and in-vivo on the development of experimental endometriosis, and to compare the results with respect to the commercial pure compounds. We will also explore their action pathways, focusing specifically on studying the molecules involved in the regulation of their possible anti-proliferative, pro-apoptotic, anti-inflammatory and anti-angiogenic effects on 4 experimental models of EDT. We consider that the process of validation of natural products and their study in the preclinical phase constitutes the starting point to carry out a technological transfer to the industry to enable clinical trial scaling and optimization.*