

Resumen #764

Testosterona favorece el reclutamiento de neutrófilos disfuncionales durante la respuesta inflamatoria

¹Scalerandi MV, ¹Leimgruber C, ¹Peinetti N, ¹Cuello Rubio MM, ²Nicola JP, ¹Maldonado CA, ¹Quintar AA

¹Centro de Microscopía Electrónica (CME), FCM, UNC. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET.; ²Departamento de Bioquímica Clínica, FCQ, UNC. Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), CONICET.

Persona que presenta:

Scalerandi MV, mvscalerandi@cmefcm.uncor.edu

Área:

Básica

Resumen:

Los andrógenos suprimen las defensas del huésped a través de múltiples mecanismos de la inmunidad adaptativa; sin embargo, existe escasa evidencia sobre su acción en la respuesta inflamatoria temprana dominada por neutrófilos. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de testosterona sobre el reclutamiento y fenotipo de neutrófilos en sitios andrógeno-dependientes e independientes.

Ratas Wistar macho adultas fueron orquiectomizadas e inmediatamente tratadas con testosterona a dosis fisiológica (T) o su vehículo (OX). La próstata ventral fue utilizada como órgano andrógeno-dependiente, induciéndose prostatitis mediante la inoculación directa de *E. coli* (reemplazo hormonal e infección: 5ds) o LPS (reemplazo hormonal: 4ds, LPS: 24hs). Finalizados los tratamientos, los animales fueron sacrificados y la próstata ventral extraída para su análisis morfológico, inmunocitoquímico, recuento de neutrófilos (FACS), actividad mieloperoxidasa y expresión de citoquinas/quemoquinas (qPCR). Para estudiar sitios andrógeno-independientes, ratas tratadas con T y OX (4ds) fueron inyectadas en el peritoneo con LPS y los neutrófilos reclutados fueron extraídos luego de 12hs para su recuento y caracterización. El reclutamiento de neutrófilos inducido por LPS (i.p. 6hs) fue también evaluado en hígado de ratones tratados con T o con Flutamida (anti-andrógeno), por microscopía intravital. Análisis estadístico: Test-T entre OX vs T y Flutamida vs T, $n > 4$ /grupo, $p < 0.05$.

En la prostatitis bacteriana, los animales tratados con T mostraron mayor infiltrado de neutrófilos asociado a signos inflamatorios y daño tisular. Testosterona también promovió el reclutamiento de neutrófilos inducido por LPS en próstata ($p=0.015$), peritoneo ($p=0.043$) y sinusoides hepáticos ($p=0.001$), mediado en parte por la sobreexpresión local de *cxcl1* y *cxcl2*. Sorprendentemente, en presencia de testosterona, los neutrófilos reclutados exhibieron reducida actividad mieloperoxidasa y deteriorada capacidad bactericida revelada por una intensa inmunotinción para *E. coli* en secciones de próstata e incrementado crecimiento bacteriano post-coincubación *ex vivo* de neutrófilos peritoneales con *E. coli*. Estos neutrófilos ineficientes exhibieron además una elevada expresión de citoquinas antiinflamatorias (IL10 y TGF β 1) y reducido perfil proinflamatorio (IL1 β , IL12 y TNF α).

Estos hallazgos revelan que testosterona favorece la expresión local de quemoquinas conduciendo a un mayor reclutamiento de neutrófilos en el sitio de injuria, pero con características disfuncionales que perpetúan el proceso inflamatorio y el daño tisular.

Palabras Clave:

ANDROGENOS, INFLAMACIÓN, neutrófilos

Testosterone promotes a dysfunctional neutrophil recruitment during inflammatory response

¹Scalerandi MV, ¹Leimgruber C, ¹Peinetti N, ¹Cuello Rubio MM, ²Nicola JP, ¹Maldonado CA, ¹Quintar AA

¹Centro de Microscopía Electrónica (CME), FCM, UNC. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET.; ²Departamento de Bioquímica Clínica, FCQ, UNC. Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), CONICET.

Persona que presenta:

Scalerandi MV, mvscalerandi@cmebcm.uncor.edu

Abstract:

Androgens dampen host defenses through multiple mechanisms of the adaptive immunity; however, there is scarce evidence about their role in the early inflammatory response led by neutrophils. We, therefore, aimed to examine the effect of testosterone on neutrophil recruitment and phenotype during the inflammatory response in androgen-dependent and -independent sites.

Adult male Wistar rats were orchietomized and immediately treated with testosterone at a physiological dose (T) or vehicle (OX). Ventral prostate was used as androgen-dependent organ, and the prostatitis was induced by intraprostatic injection of *E. coli* (hormonal treatment and infection: 5ds) or LPS (hormonal treatment: 4ds, LPS: 24hs). At the end of the treatments, animals were killed with the ventral prostate being processed for morphological analyses, immunocytochemistry, neutrophil count (FACS), myeloperoxidase activity and gene expression of cytokines and chemokines (qPCR). In order to study androgen-independent sites, T- and OX-treated rats (4ds) received a single intraperitoneal injection of LPS and recruited neutrophils after 12hs were counted and characterized. The LPS-induced neutrophil recruitment (i.p. 6hs) was also evaluated in liver from mice treated with T or Flutamide (anti-androgen) by intravital microscopy. Statistical analysis: Student's t-test was used to compare OX vs T and Flutamide vs T, n>4/group, p<0.05.

During bacterial prostatitis, T-treated animals showed a higher neutrophil infiltration associated with more inflammatory signs and tissue damage. Testosterone also promoted the LPS-induced neutrophil recruitment in the prostate (p=0.015), peritoneum (p=0.043) and hepatic sinusoids (p=0.001), mediated at least in part, by overexpression of local cxcl1 and cxcl2. Interestingly, in presence of testosterone, recruited neutrophils exhibited a reduced myeloperoxidase activity and impaired bactericidal ability as revealed by intense immunostaining for *E. coli* in prostate sections. In line with these results, an increased bacterial growth after *ex vivo* co-incubation of peritoneal neutrophils with *E. coli* was observed in rats with testosterone. In addition, these inefficient neutrophils exhibited a high expression of anti-inflammatory cytokines (IL10 and TGFb1) and reduced proinflammatory profile (IL1b, IL12, and THFa).

These findings reveal that testosterone increases local chemokine expression leading to a higher recruitment of neutrophils to the site of injury, but at the same time, these cells exhibit a dysfunctional phenotype that prolongs the inflammatory response and tissue damage.

Keywords:

ANDROGENS, inflammation, neutrophils