

Resumen # 1013

Efectos homeostáticos de testosterona en el contexto hipóxico de la hiperplasia prostática benigna

¹Cuello Rubio MM, ¹Peinetti N, ²López Seoane M, ¹Maldonado CA, ¹Quintar AA

¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET. UNC. Centro de Microscopía Electrónica., FCM. UNC; ²Sanatorio Allende (Nueva Córdoba)

Persona que presenta:

Cuello Rubio MM, marianacuellorubio@gmail.com

Área:

Básica

Resumen:

La hiperplasia prostática benigna (BPH) es una patología caracterizada por una proliferación celular estromal excesiva en la zona de transición prostática. Evidencias sugieren que la BPH está asociada a un microambiente hipóxico, el cual induciría proliferación mediante el factor de transcripción HIF-1. En cáncer de próstata, testosterona modula a HIF-1 pero se desconoce el rol de esta proteína y su regulación en patologías de crecimiento benigno. Nuestro objetivo fue examinar in vitro el efecto de la hipoxia sobre la proliferación y el fenotipo de células estromales de pacientes con BPH y analizar el rol modulador de testosterona en esta condición.

Se utilizaron cultivos primarios de células estromales prostáticas provenientes de muestras de pacientes con BPH (n = 10) (aprobado por el Comité de Bioética del Sanatorio Allende), se estimularon con CoCl₂ (200 μM), un imitador de hipoxia que estabiliza a HIF-1. A su vez, las células fueron coestimuladas con testosterona a alta (10μM), fisiológica (0.1μM), y baja dosis (1nM) por 24hs. Se determinó la expresión de HIF-1 y su translocación nuclear por western blot e inmunofluorescencia. La proliferación celular fue analizada por KI67 Y BrdU, mientras que el fenotipo fue evaluado por microscopía electrónica (TEM), inmunofluorescencia y western blot de marcadores musculares y fibroblásticos.

CoCl₂ incrementó la expresión y la translocación nuclear de HIF-1, asociándose con una mayor proliferación celular (3.10±0,17 vs. CoCl₂: 10,77±4,51%, p<0,05). Testosterona (T) redujo estos parámetros tanto en dosis baja como en fisiológica, indicando un rol protector de testosterona en condiciones de hipoxia (CoCl₂+T [0,1 μM]: 5.59±2.25%). Las células estromales de pacientes con BPH mostraron signos de activación y proteinopoesis por TEM, con múltiples focos de miofibrillas contráctiles compactibles con un fenotipo miofibroblástico. La hipoxia acentuó estos signos, mientras que testosterona a dosis fisiológicas retornó a las células a un fenotipo similar al control.

Nuestros resultados sugieren que un microambiente hipóxico promueve un estado hiperproliferativo y un fenotipo celular reactivo en la BPH, mediados por la actividad de HIF-1. Testosterona modula la respuesta celular a hipoxia, siendo la inhibición de HIF-1 un mecanismo molecular probablemente involucrado en los efectos homeostáticos de testosterona en esta patología.

Palabras Clave:

Hiperplasia Prostática Benigna; testosterona; hipoxia

Homeostatic effects of testosterone in the hypoxic microenvironment of Benign Prostatic Hyperplasia.

¹Cuello Rubio MM, ¹Peinetti N, ²López Seoane M, ¹Maldonado CA, ¹Quintar AA

¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET. UNC. Centro de Microscopía Electrónica., FCM. UNC; ²Sanatorio Allende (Nueva Córdoba)

Persona que presenta:

Cuello Rubio MM, marianacuellorubio@gmail.com

Abstract:

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is characterized by an increase in stromal cell proliferation of the transitional zone of the prostate, with evidence suggesting that this is associated with a hypoxic microenvironment, which would induce proliferation through the transcription factor HIF-1. In prostate cancer, HIF-1 is highly regulated by testosterone but little is known about the role of androgens on HIF-1 in BPH. Our objective was therefore to evaluate the effect of hypoxia on stromal cell proliferation and phenotype and the regulatory role of testosterone.

Prostatic stromal cells harvested from patients with BPH (n=10, approved by the Bioethics Committee of Sanatorio Allende) were cultured and stimulated with CoCl₂ (200 μM), a stabilizer of HIF-1 that mimics hypoxia, alone or in combination with testosterone (T) at high (10 μM), physiological (0.1 μM), and low (1nM) concentrations for 24 hours. The expression and nuclear translocation of HIF-1 were measured by western blot and immunofluorescence. Cell proliferation was assessed by immunocytochemistry of Ki67 and BrDu incorporation, whereas the cellular phenotype was confirmed by transmission electron microscopy (TEM) and western blot of cytoskeletal markers for stromal cells.

CoCl₂ upregulated the expression and nuclear translocation of HIF-1, associated with increased cell proliferation (3.10 ± 0.17% vs. CoCl₂: 10.77 ± 4.51%, p <0.05). The presence of testosterone at low and physiological doses reduced these parameters, indicating a protective role of the androgen in hypoxic conditions (CoCl₂ + T [0.1 μM]: 5.59 ± 2.25%). In control cells, TEM analysis showed signs of activation such as cellular edema, dilation of the endoplasmic reticulum, with multiple foci of contractile myofibrils, compatible with a myofibroblastic profile. Hypoxia increased these signs, with frequent myocontractile fibrils, while the presence of testosterone maintained a cell phenotype similar to the controls.

Our results suggest that a hypoxic microenvironment promotes a HIF-1-mediated hyperproliferative cell phenotype in BPH, with testosterone modulating the cellular response to hypoxia. Therefore, HIF-1 inhibition would be likely a molecular mechanism involved in the homeostatic effects of testosterone in this pathology.

Keywords:

Benign prostatic hyperplasia, testosterone, hypoxia