**TL 9**

**EL EFECTO ANDROGÉNICO SOBRE LA SENSIBILIDAD CELULAR A GH PODRÍA SER MEDIADA A TRAVÉS DE LA AROMATIZACIÓN A ESTRÓGENO**

Paula Ocaranza Osses1, Germán F. Iñiguez Vila1, María Cecilia Johnson Pena1, Fernando Cassorla Goluboff1
1IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Introducción:** Previamente, mostramos que bajas concentraciones de estradiol (20pg/mL) y altas de testosterona (10ng/mL), potencian la vía de señalización de JAK2/STAT5 inducida por GH en la línea celular de hepatoma humana (HEPG2), sugiriendo que concentraciones críticas de esteroides podrían modular la sensibilidad a GH (SOCHED 2017). Sin embargo, se desconoce si los efectos androgénicos son directos o mediados a través de la aromatización a estrógeno.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno no aromatizable a estradiol, sobre la activación de JAK2/STAT5 y la expresión del gen IGF-I inducido por GH en HEPG2.

**Métodos:** Las HEPG2 se cultivaron en un medio libre de esteroides. Al alcanzar el 80% de confluencia, las células se estimularon con concentraciones crecientes de DHT (0, 0.1, y 0.25 ng/mL) durante 24 h, para luego coestimular con GH 40 ng/mL durante 15 min más. Se analizaron los contenidos totales y fosforilados de JAK2 y STAT5 citoplasmático y de STAT5 nuclear mediante Western Blot. La expresión de IGF-I se estudió mediante qRT-PCR posterior a la incubación de las HEPG2 con DHT durante 24 h, seguido por una coestimulación de 24 h con DHT+GH. Los datos se analizaron por el Test de Kruskal Wallis y se muestran en la tabla como promedio±EEM. Se consideró como significativo un p<0.05.

**Resultados:** La estimulación con GH, aumentó la fosforilación de JAK2 y STAT5 citoplasmático en 1,7 y 2,3 veces por sobre los niveles basales, respectivamente. Los niveles de fosforilación de STAT5 nuclear aumentaron al doble frente a la estimulación con GH, lo que se vio reflejado en un aumento de 2,5 veces en la expresión de IGF-I respecto a la condición basal (p<0.05).

La estimulación con distintas concentraciones de DHT no modificaron los niveles basales de fosforilación de JAK2 y STAT5. Al preincubar las HEPG2 con DHT+GH, la fosforilación tanto para JAK2 y STAT5 citoplasmático como para STAT5 nuclear fueron similares a los obtenidos sólo con GH. Adicionalmente, los niveles de expresión de IGF-I con GH+DHT fueron similares a los encontrados al estimular solamente con GH.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Basal** | **GH** | **DHT 0.1** | **GH+DHT 0.1** | **DHT 0.25** | **GH+DHT 0.25** |
| **pJAK2/JAK2** | 0.53±0.06 | 0.93±0.24\* | 0.43±0.07 | 0.74±0.15 | 0.59±0.16 | 0.89±0.23 |
| **C-pSTAT5/STAT5** | 0.40±0.03 | 0.91±0.04\* | 0.56±0.2 | 0.78±0.07 | 0.53±0.08 | 0.82±0.11 |
| **N-pSTAT5/STAT5** | 0.38±0.05 | 0.95±0.035\* | 0.33±0.12 | 0.67±0.13 | 0.46±0.19 | 0.74±0.2 |
| **IGF-I** | 0.23±0.02 | 0.63±0.03\* | 0.33±0.01 | 0.59±0.08 | 0.29±0.03 | 0.55±0.1 |

\*p<0.05 GH vs Basal; n=5

**Conclusiones:** La vía de señalización de GH no se potencia en las células HEPG2 frente a una estimulación relativamente baja o alta de dihidrotestosterona, indicando que la DHT aparentemente no modularía la sensibilidad de GH en las células HEPG2. Estos resultados sugieren que la aromatización de testosterona, sería la vía que estaría dando cuenta de la activación de JAK2/STAT5 e inducción del mRNA para IGF-I, previamente reportada para testosterona.

**Financiamiento:** Proyecto SOCHED 2016-03