

TESTOSTERONA CONDICIONA LA RESPUESTA ESTROMAL DE LA PRÓSTATA Y EL PERFIL DE NEUTRÓFILOS RECLUTADOS POR LPS

María Victoria Scalerandi, Carolina Leimgruber, Nahuel Peinetti, Luciana García, Amado Quintar, Cristina Maldonado.

Centro de Microscopía Electrónica. INICSA-CONICET, Facultad de Cs. Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

Email: cmaldon@cmefcm.uncor.edu

La próstata es el órgano más propenso a padecer procesos inflamatorios en el tracto genital masculino. En los últimos años se ha demostrado además que la inflamación prostática está fuertemente relacionada al desarrollo y/o mantenimiento de otras patologías tales como la hiperplasia prostática benigna y el cáncer prostático [1]. En un modelo de prostatitis bacteriana aguda demostramos previamente que los andrógenos exacerbaban la respuesta inflamatoria inducida por *E. coli* [2]. Los animales con niveles elevados de testosterona presentaron mayor cantidad de polimorfonucleares neutrófilos (PMN), aunque menor eficiencia bactericida, en comparación con ratas castradas, las cuales evidenciaron una mejor resolución de la infección [2]. Este hallazgo es contrapuesto al rol antiinflamatorio demostrado para células estromales prostáticas *in vitro* [3], sugiriendo una compleja regulación ejercida por testosterona sobre diferentes compartimientos de la glándula durante la inflamación. El **objetivo** del presente trabajo fue evaluar el rol de los andrógenos en la respuesta estromal prostática inducida por lipopolisacárido (LPS) incluyendo el perfil de PMN infiltrados. **Procedimiento experimental:** ratas Wistar macho adultas fueron castradas e inyectadas diariamente por 3 días con testosterona (Sustanon, Organon; 2,5 mg/rata/día, T) o con aceite de girasol (C). Luego de 2 días, 50 µl de LPS (20 mg/ml) fueron inoculados intraprostáticamente (grupos T+LPS y C+LPS). A las 24 hs posteriores, los animales fueron sacrificados y la próstata ventral extraída y procesada para análisis morfológico y recuento de PMN por Citometría de Flujo (CF). Como controles se utilizaron ratas sometidas al mismo procedimiento quirúrgico reemplazando la solución de LPS por PBS. **Resultados:** La inoculación de LPS indujo prostatitis aguda con diferencias en la respuesta estromal, en la magnitud del infiltrado inflamatorio y en la morfología de PMN, de acuerdo al estatus androgénico. Los animales con testosterona (T+LPS) presentaron un intenso infiltrado inflamatorio intersticial con respecto al grupo C+LPS (Fig. 1), en correlación con un mayor número de PMN Granulocitos+/glándula comparado con animales castrados (Recuento por CF: $49 \times 10^4 \pm 5 \times 10^4$ vs. $30 \times 10^4 \pm 5 \times 10^4$; $p < 0.01$). El análisis ultraestructural del grupo T+LPS (Fig. 2A) mostró numerosos elementos celulares en el compartimiento intersticial de la próstata, incluyendo macrófagos, fibroblastos y PMN, así como abundantes fibras colágenas típicas junto a fibras de alta electrodensidad compatibles con fibras colágenas alteradas (Fig. 2B). En los PMN infiltrados (Fig. 2B), fue característica la presencia de grandes vacuolas intracitoplasmáticas, que confinan el contenido de gránulos al escaso espacio citoplasmático remanente; ocasionalmente los PMN aparecieron con morfología propia de muerte por netosis. En contraste, el grupo C+LPS exhibió un proceso inflamatorio estromal leve, con escasas fibras de colágeno dispersas entre miofibroblastos (Fig. 2C). Los PMN reclutados presentaron una morfología normal, con abundantes gránulos y sin vacuolización citoplasmática, siendo frecuentemente encontrados atravesando el epitelio glandular (Fig. 2C). **Conclusión:** Estos hallazgos sugieren que durante la prostatitis aguda los andrógenos exacerbaban la respuesta estromal y contribuyen al reclutamiento de PMN, al mismo tiempo que modulan el comportamiento y fenotipo de estas células.

REFERENCIAS

- [1] Quintar A. y col., (2010) "Acute Inflammation Promotes Early Cellular Stimulation of the Epithelial and Stromal Compartments of the Rat Prostate" *The Prostate* 70:1153-1165.
- [2] Quintar A. y col., (2012) "Androgen depletion augments antibacterial prostate host defenses in rats" *International Journal of Andrology* 1-15.
- [3] Leimgruber C. y col., (2013) "Testosterone abrogates tlr4 activation in prostate smooth muscle cells" *Journal of Cellular Physiology* 228:1551-1560.

FIGURAS

Fig. 1. Secciones de próstata ventral de ratas que muestran el infiltrado inflamatorio intersticial posterior a la inoculación de LPS o PBS. El grupo T+LPS mostró un mayor infiltrado de PMN en el intersticio glandular. Inset 65X.

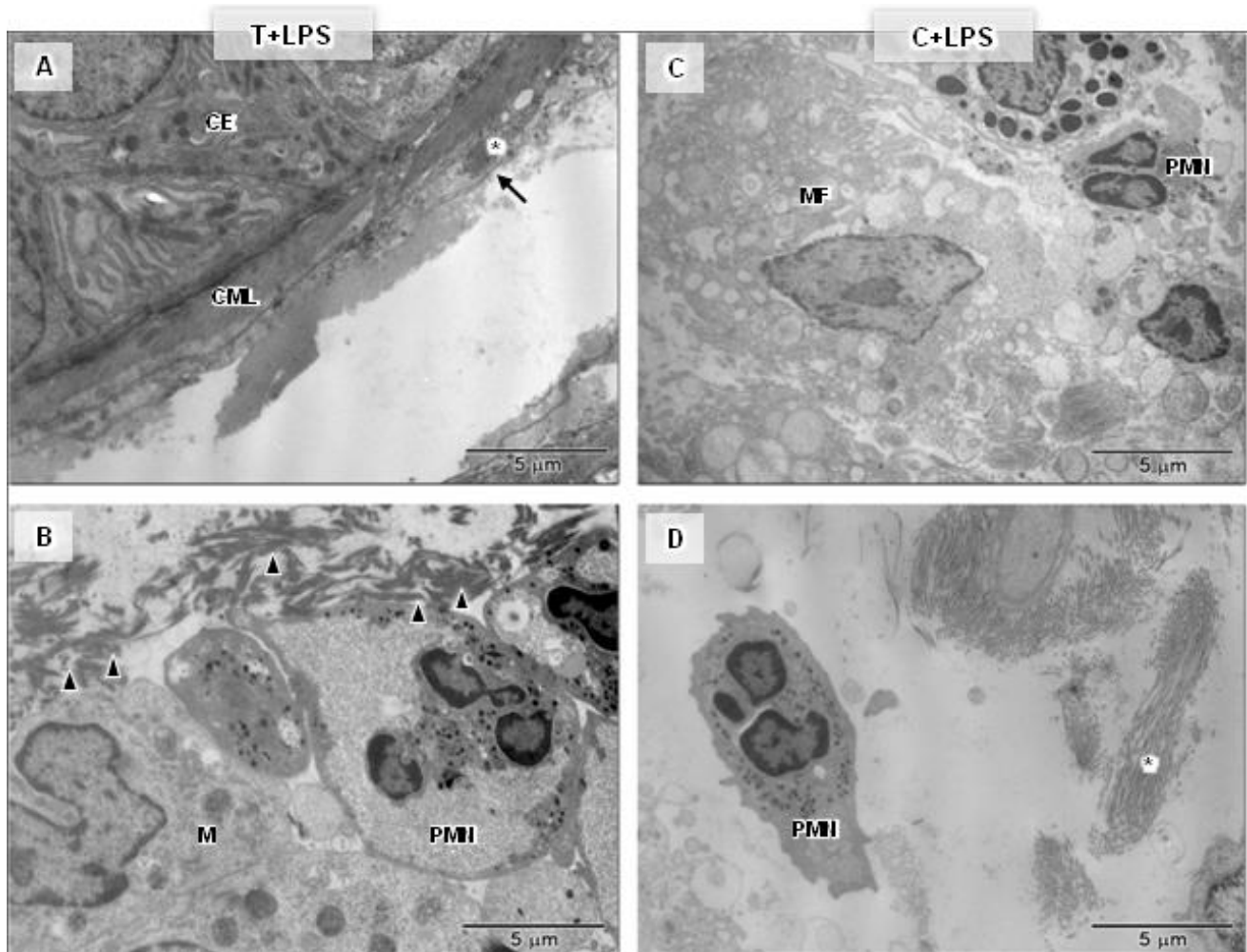
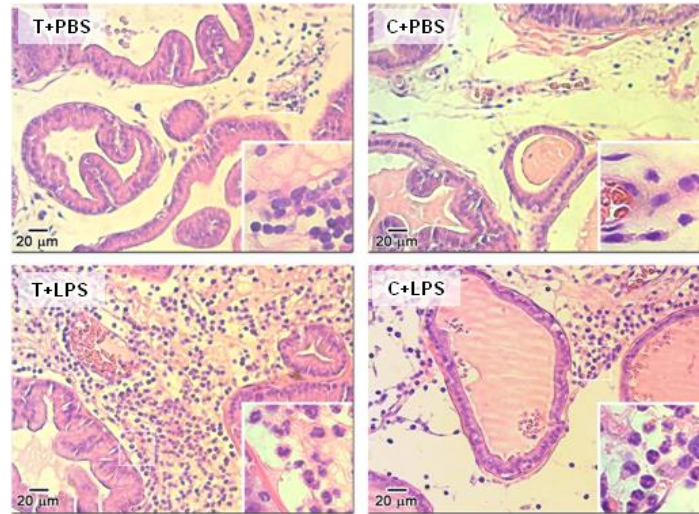


Fig. 2. Micrografías electrónicas de secciones de próstata de animales de los grupos T+LPS (A y B) y C+LPS (C y D). Con testosterona (T+LPS), se observan células musculares lisas (CML) produciendo componentes de la matriz extracelular y fibroblastos (flecha) generando colágeno (*). Los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) infiltrados presentaron grandes vacuolas intracitoplasmáticas. El grupo C+LPS exhibió un proceso inflamatorio estromal leve, con fibras de colágeno dispersas y PMN con morfología normal. CE: célula epitelial; M: macrófago; MF: miofibroblasto; Cabezas de flecha: fibras de alta electrodensidad compatibles con fibras colágenas alteradas.