

DEHP in vitro interfiere con la señalización androgénica adenohipofisaria

¹Pérez PA, ²Silva TY, ¹Toledo J, ¹Quintar AA, ¹Gutiérrez S

¹Centro de Microscopía Electrónica (CME), FCM, UNC. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET; ²Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Persona que presenta: Pérez PA, pabloperez@cmefcm.uncor.edu **Área:** Básica **Disciplina:** Endocrinología **Resumen:**

El ftalato DEHP es un disruptor endocrino que presenta afinidad por el receptor de andrógenos (AR) e interactúa con el bolsillo de unión al ligando, sugiriendo su potencial para interferir con su señalización. El órgano blanco de este trabajo es la adenohipofisis, la cual está regulada por testosterona a través del AR, expresado en sus diferentes poblaciones celulares. Considerando esto, el objetivo fue determinar si DEHP afecta la señalización androgénica adenohipofisaria utilizando un sistema in vitro.

Tres cultivos primarios adenohipofisarios independientes de ratas macho adultos fueron estimulados con DEHP 0.1 ó 1µM por 72h. En paralelo, se realizó la co-estimulación con testosterona 0.01µM durante los 15 ó 30 min finales. Los cultivos fueron procesados para la determinación de la localización subcelular del AR por inmunofluorescencia y fraccionamiento subcelular seguido de western blot (WB) y análisis de la activación de la vía MAPK mediante la determinación de la fosforilación de ERK (pERK/tERK) por WB. Análisis estadístico ANOVA-Tukey, p<0.05 considerado estadísticamente diferente.

Ambas dosis de DEHP disminuyeron significativamente el porcentaje de núcleos AR+ en aproximadamente un 32% en relación al control. Testosterona aumentó el porcentaje de núcleos AR+, mientras que la co-incubación de esta hormona con ambas dosis de DEHP redujo significativamente, en aproximadamente un 60%, los núcleos AR+ en relación a testosterona sola en ambos tiempos analizados. La expresión proteica del AR evidenció un patrón similar al observado por inmunofluorescencia, con reducción del AR nuclear e incremento en citoplasma de células expuestas a DEHP sólo o co-incubado con testosterona. Tanto DEHP como testosterona solos incrementaron significativamente la fosforilación de ERK1/2 en relación al control, El co-estímulo DEHP/testosterona durante 30 min mostró niveles de pERK mayores a los observados con testosterona sola, similares a DEHP individualmente.

Estos resultados muestran que DEHP retiene al AR en el citoplasma, sugiriendo que inhibe la traslocación nuclear inducida por testosterona y que altera la señalización androgénica, incrementando la activación de ERK inducida por testosterona.

Palabras Clave: DEHP, receptor de andrógenos, ADENOHIPOFISIS, testosterona  [Versión para impresión](#) |  [PDF version](#)

Abstract #1748

DEHP interferes with pituitary androgenic signaling in vitro

¹Pérez PA, ²Silva TY, ¹Toledo J, ¹Quintar AA, ¹Gutiérrez S

¹Centro de Microscopía Electrónica (CME), FCM, UNC. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET; ²Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Persona que presenta: Pérez PA, pabloperez@cmefcm.uncor.edu **Abstract:**

DEHP phthalate is an endocrine disruptor that exhibits affinity for the androgen receptor (AR) and interacts with the ligand-binding pocket, suggesting its potential to interfere with AR signaling. The target organ of this study is the pituitary, which is regulated by testosterone through the AR expressed in its different cell populations. Considering this, the objective was to determine whether DEHP affects androgenic signaling in the pituitary using an in vitro system.

Three independent primary pituitary cultures from adult male rats were stimulated with DEHP 0.1 or 1µM for 72 hours. In parallel, co-stimulation with testosterone 0.01µM was performed during the final 15 or 30 minutes. The cultures were processed to determine the subcellular localization of the AR by immunofluorescence and subcellular fractionation followed by western blot (WB) and analysis of MAPK pathway activation by determining ERK phosphorylation (pERK/tERK) by WB. Statistical analysis ANOVA-Tukey, p<0.05 considered statistically different.

Both DEHP doses significantly decreased the percentage of AR+ nuclei by approximately 32% compared to the control. Testosterone increased the percentage of AR+ nuclei, while co-incubation of this hormone with both DEHP doses significantly reduced AR+ nuclei by approximately 60% compared to testosterone alone at both analyzed times. AR protein expression showed a similar pattern to that observed by immunofluorescence, with a reduction in nuclear AR and an increase in cytoplasmic AR in cells exposed to DEHP alone or co-incubated with testosterone. Both DEHP and testosterone alone significantly increased ERK1/2 phosphorylation compared to control. DEHP/testosterone co-stimulation for 30 minutes showed pERK levels higher than those observed with testosterone alone, similar to individual DEHP treatment.

These results demonstrate that DEHP retains AR in the cytoplasm, suggesting that it inhibits testosterone-induced nuclear translocation and alters androgenic signaling by increasing testosterone-induced ERK activation.

Keywords: DEHP, Androgen receptor, Pituitary, testosterone