**TL 15
ESTRADIOL Y TESTOSTERONA POTENCIAN EL EFECTO DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA INDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE IGF-I, ALS E IGFBP-3 EN CÉLULAS HEPG2**
Paula Ocaranza Osses1, Germán Iñiguez Vila1, María Cecilia Johnson Pena1, Fernando Cassorla Goduloff1

1Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Introducción:** Las concentraciones de estradiol (E2) y testosterona (T) aumentan progresivamente desde la etapa prepuberal y junto con la hormona de crecimiento (GH), participan en el aumento de la velocidad de crecimiento en los niños(as).

**Objetivo:** Evaluar el efecto de estradiol y testosterona sobre la expresión de los genes IGF-I, ALS e IGFBP-3 vía la activación de JAK2/STAT5 inducida por hormona de crecimiento en la línea celular de hígado humana HEPG2.

**Diseño Experimental:** Se cultivaron células HEPG2 en un medio libre de esteroides y se estimularon en presencia o ausencia de concentraciones crecientes de E2 (0 a 200 pg/mL), o de T (0 a 10 ng/mL) durante 24 horas, y subsecuentemente se estimularon con rhGH 40 ng/mL durante 15 minutos para evaluar la activación de JAK2/STAT5 o durante 24 horas para evaluar la expresión génica.

**Materiales y Métodos:** La fosforilación de las proteínas citoplasmáticas JAK2, STAT5 y STAT5 nuclear se analizaron mediante la técnica de Western Blot. La expresión de IGF-1, ALS e IGFBP-3 se estudiaron mediante qRT-PCR. Los datos se analizaron mediante el ensayo de Mann-Whitney y los resultados se expresaron como promedio ± SEM. Los resultados se muestran en la Tabla y se consideró significativo un p < 0.05.

**Resultados:** Como se esperaba, el estímulo con GH indujo la activación de JAK2/STAT5 y de los mRNA de IGF-1, ALS e IGFBP-3. La incubación con dosis bajas de E2 (20 pg/mL) y GH mostró un incremento en la fosforilación de JAK2 y STAT5 citoplasmáticos y en STAT5 nuclear en comparación al estímulo de sólo con GH. Además, la incubación con 10 ng/mL de T y GH mostró un incremento en la fosforilación de JAK2 citoplasmático en comparación al estimular con GH solamente. Por otro lado, la expresión del mRNA para IGF-1, ALS e IGFBP-3 aumentó al estimular con E2 (20 pg/mL) y GH en comparación al estímulo con GH. El estímulo de T (10 ng/mL) y GH incrementó la expresión de ALS e IGFBP-3 en comparación con GH.

**Conclusión**: El efecto potenciador observado de bajas concentraciones de estradiol o altas concentraciones de testosterona, sobre la vía de señalización de JAK2/STAT5 inducida por GH en células HEPG2, nos llevan a sugerir que concentraciones críticas de esteroides podrían modular la sensibilidad y respuesta a GH en la expresión de IGF-I, ALS y IGFBP-3.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Basal** | **GH (40 ng/mL)** | **GH + E2 (20 pg/mL)** | **GH + T (10 ng/mL)** |
| **pJAK2/JAK2** | 0.51 ± 0.05 | 0.91 ± 0.03 | 1.80 ± 0.11\* | 1.81 ± 0.16\*\* |
| **C-pSTAT5/STAT5** | 0.39 ± 0.03 | 0.78 ± 0.39 | 1.02 ± 0.07\* | 0.36 ± 0.05\*\* |
| **N-pSTAT5/STAT5** | 0.36 ± 0.05 | 1.04 ± 0.24 | 3.23 ± 0.80\* | 1.48 ± 0.17 |
| **IGF-1** | 0.03 ± 0.02 | 0.19 ± 0.04 | 0.69 ± 0.15\* | 0.47 ± 0.14 |
| **ALS** | 0.09 ± 0.02 | 0.65 ± 0.22 | 1.18 ± 0.11\* | 4.26 ± 0.04\*\* |
| **IGFBP-3** | 0.11 ± 0.03 | 0.38 ± 0.13 | 1.94 ± 0.04\* | 1.51 ± 0.52\*\* |

\*p<0.05 GH+E2 vs GH; \*\* p<0.05 GH+T vs GH

**Financiamiento:** SOCHED Proyecto 2016-03