

PROYECTO UNAM

Coordinador: Roberto Arturo Gutiérrez Alcalá robargu@hotmail.com

Coloquio sobre la fusión nuclear

El Instituto de Ciencias Nucleares de la UNAM invita al coloquio de divulgación "Fusión nuclear: ¿quimera o realidad?", que será impartido por el doctor Julio Herrera Velázquez hoy viernes 28 de febrero, a las 13:00 horas, en el Auditorio Marcos Moshinsky, del citado instituto, en Ciudad universitaria. Más información en www.nucleares.unam.mx



HISTOPLASMOISIS

Fernando Guzmán Aguilar

La histoplasmosis, micosis sistémica causada por el hongo *Histoplasma capsulatum* (descrito originalmente en América), es una enfermedad de distribución mundial que, por lo general, cursa en una forma clínica benigna, aunque bajo ciertas circunstancias puede ser mortal.

Las áreas endémicas más importantes de la histoplasmosis se concentran en Estados Unidos (valles del Mississippi y Ohio), así como en Centro y Sudamérica. En América Latina, Brasil y México reportan el mayor número de brotes epidémicos.

¿Cuál es la morbilidad en México? Según María Lucía Taylor, jefa del grupo de Inmunología de Hongos de la Facultad de Medicina (FM) de la UNAM, se desconoce la actual prevalencia de esta micosis en el país porque a finales de la década de los años 80 del siglo pasado fue eliminada de la lista de las enfermedades reportables.

En excretas de murciélagos y aves

H. capsulatum crece en excretas de murciélagos y aves por el alto contenido de fósforo y nitrógeno de éstas. Aunque el riesgo de infección es mayor en ambientes cerrados como cuevas, grutas, minas, casas abandonadas y recintos arqueológicos donde se refugian murciélagos en grandes colonias, también se puede adquirir en ambientes abiertos como parques públicos, traspatios caseiros, gallineros y granjas donde se acumulan excretas de aves.

La infección se adquiere por inhalación de esporas aerosolizadas del morfotipo micelial. Los principales órganos de choque son los pulmones, donde el hongo ya se presenta en su morfotipo levaduriforme, el cual corresponde a su fase virulenta y parasitaria. La forma clínica más frecuente de la enfermedad en el país es la histoplasmosis pulmonar primaria, que, dependiendo del estado inmune del sujeto infectado, se disemina y compromete el sistema fagocítico mononuclear.

La histoplasmosis pulmonar primaria asociada a brotes epidémicos es la principal forma clínica en adultos con cierto tipo de actividades laborales relacionadas con el manejo abundante de guano de murciélagos y aves, como colectores de guano y granjeros"

María Lucía Taylor, investigadora de la Facultad de Medicina de la UNAM

"Dada la ubicuidad del hongo, todos estamos expuestos a la infección. ¿Por qué, entonces, no todos enfermamos? Porque la mayoría de los sujetos somos inmunocompetentes y no somos blancos naturales del patógeno; por lo tanto, aunque nos infectemos temporalmente, no desarrollamos la enfermedad", explica Taylor, quien desde hace más de 30 años estudia la histoplasmosis.

La mayoría de las personas puede auto-limitar la infección causada por una cepa de *H. capsulatum* de baja virulencia, que deja sólo la huella inmunológica de una infección primaria. Sin embargo, un sujeto inmunosuprimido (consciente o no de su condición) puede adquirir la infección que, con frecuencia, evoluciona a enfermedad severa o grave, e incluso culmina en muerte.

"Sí, la histoplasmosis está asociada al incremento de las características de inmunosupresión de los individuos, ya que en sujetos con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o con neoplasias, por ejemplo, el hongo tiene mayores posibilidades de sobrevivir", añade la investigadora.

Asimismo, esta enfermedad está asociada a individuos que realizan ciertas actividades ocupacionales y recreativas (mineros, geólogos, biólogos, arqueólogos, espeleólogos, ecoturistas...), por lo que se le considera una enfermedad laboral en la Ley Federal del Trabajo.

Tres variedades taxonómicas

H. capsulatum presenta tres variedades taxonómicas: *H. capsulatum* var. *capsulatum* (descrita en América), *H. capsulatum* var. *duboisii* (asociada a casos clínicos en África) y *H. capsulatum* var. *farcinosum* (produce la enfermedad en equinos -caballos y mulas- en Asia).

Actualmente, con base en análisis filo-

MÁS QUE UNA ENFERMEDAD LABORAL

Por la ubicuidad de su agente etiológico, todos estamos expuestos a contraer esta micosis

CUEVA. El riesgo de infección de este hongo es mayor en lugares donde se refugian murciélagos

» Brotes epidémicos en humanos y animales

Por medio del servicio de diagnóstico que brinda gratuitamente el Laboratorio de Inmunología de Hongos de la FM a las comunidades de bajos recursos económicos, Taylor y sus colaboradores saben que en los últimos 10 años se

han registrados brotes importantes de histoplasmosis en Sinaloa y Guerrero, así como pequeños brotes en Morelos, Querétaro, Oaxaca, Puebla, Chiapas y Michoacán.

genéticos, se ha determinado que *H. capsulatum* es un complejo de especies crípticas, conformado por ocho clados o poblaciones genéticas, de los cuales siete son especies filogenéticas.

"Estas especies están distribuidas mundialmente; en América, el hongo ha sido reportado desde Alberta, Canadá, hasta la provincia de Neuquén, en la Patagonia, Argentina (en ambos lugares se describieron brotes epidémicos autóctonos)", agrega Taylor.

Las poblaciones genéticas de *H. capsulatum* se iniciaron probablemente en América del Sur entre 3 y 13 millones de años atrás, y se distribuyeron en el mundo antes de la separación de los continentes. En ese proceso de microevolución del parásito resalta la coevolución con su huésped silvestre (el murciélago), y es posible que a lo largo de millones de años se hayan generado nuevas poblaciones hermanadas pero distintas, como las que conforman el complejo *H. capsulatum*.

Murciélago de cola libre

En los últimos años, Taylor y sus colaboradores han propuesto una nueva población genética y dos nuevos linajes de *H. capsulatum*, asociados a una especie de murciélago que forma colonias muy grandes con hábito migratorio y que es posiblemente la mejor dispersora del hongo en la naturaleza: *Tadarida brasiliensis* (murciélago de cola libre).

"La asociación de murciélagos con *H. capsulatum* es muy importante para la biología del hongo. Una de las cepas más virulentas de *H. capsulatum* que tenemos en laboratorio fue aislada de un

mos en laboratorio fue aislada de un murciélago de una gruta de México muy visitada por grupos que practican ecoturismo", comenta la investigadora.

Cabe mencionar que los murciélagos no deben ser satanizados por su relación con la histoplasmosis. Son animales muy útiles, fertilizadores y controladores de plagas, y su relación con la histoplasmosis en humanos se debe a la mala costumbre de éstos de invadir sus refugios y alterar su entorno ambiental.

En la actualidad, Taylor trabaja en su laboratorio de la FM en la caracterización de esta nueva población genética y de los dos linajes filogenéticos de *H. capsulatum*, mediante análisis de secuencias de más de diez genes.

También estudia la interacción huésped-parásito a través de la respuesta inmune. Además, al caracterizar el progreso de la infección intranasal por el hongo en mucosa naso-faríngea, tráquea y pulmones de ratones, ha determinado que el cambio del morfotipo infectivo a la fase parasitaria-virulenta de *H. capsulatum* (dimorfismo fúngico) se puede observar una o dos horas después de la infección, que este cambio dimórfico del hongo inhalado se da desde la mucosa de las vías respiratorias altas y que en esta etapa también puede iniciarse su diseminación.

"Por lo tanto, cuanto más rápido hace ese dimorfismo en el huésped, más agresivo es el hongo."

La investigadora de la UNAM está probando así que el dimorfismo y la diseminación no ocurre solamente en los pulmones, como tradicionalmente se postula, y que todo el sistema linfático

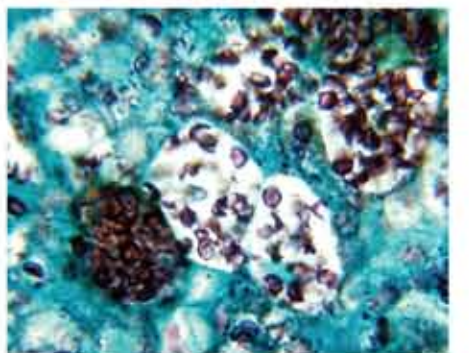
Biopelículas

Como parte de un proyecto de colaboración bilateral México-Brasil, María Lucía Taylor y las investigadoras brasileñas María Jose Soares Mendes Giannini y Ana Marisa Fusco Almeida, pioneras en describir biopelículas en patógenos, describen la formación de biopelículas por *H. capsulatum*.

El hongo forma una capa de cultivo sobre materiales inertes e incluso sobre ciertas superficies del propio huésped. Debido a esa habilidad, en algunos procesos de infección nosocomial pueden estar formándose colonias fúngicas sobre material de uso hospitalario, como catéteres y otros elementos aparentemente inertes.

Se cree que la formación de biopelículas no es privativa de cualquier cepa de *H. capsulatum*, sino que está asociada a ciertas características de algunas cepas en particular.

Las tres investigadoras están desarrollando estudios más detallados sobre el transcriptoma y el secretoma de biopelículas inducidos por una cepa brasileña y una mexicana (esta última es la más virulenta dentro de los ejemplares depositados en la Colección de cepas de *Histoplasma capsulatum*, del Laboratorio de Inmunología de Hongos de la FM, de la cual Taylor es creadora y curadora).



HONGO . *H. capsulatum* visto al microscopio

» Curable, si se detecta a tiempo

La histoplasmosis es curable si se detecta a tiempo y se administra el antifúngico adecuado. Las excretas de murciélagos y aves acumuladas en sitios con óptimas condiciones ambientales constituyen el nicho ecológico de *H. capsulatum* y son las principales fuentes de infección de este hongo.

Los murciélagos son los reservorios y dispersores naturales de *H. capsulatum* más importantes en la naturaleza, pero no transmiten la enfermedad. Los mamíferos terrestres, las aves y el viento también pueden dispersar los propágulos infectivos de este hongo.

asociado a las mucosas de las vías respiratorias juega un papel crítico para defenderse del patógeno.

Diagnóstico inmunológico y molecular

En la Unidad de Micología del Departamento de Microbiología y Parasitología de la FM, Taylor y otros académicos ofrecen el servicio de diagnóstico inmunológico y molecular para detectar a pacientes con histoplasmosis.

"La doctora Concepción Toriello produce los antígenos y nosotros estandarizamos las pruebas inmunológicas", señala.

Para complementar el diagnóstico inmunológico también hacen ensayos moleculares en muestras clínicas (sangre, suero, orina y biopsias de distintos tejidos del que se extrae ADN -ácido desoxirribonucleico- total) enviadas por los hospitales u obtenidas directamente de los pacientes en la referida unidad.

En el diagnóstico molecular, Taylor usa, en colaboración con la doctora María del Rocío Reyes Montes, marcadores genéticos específicos del hongo.

"Además del servicio inmunológico y molecular, damos a los médicos interesados orientación relacionada con el pronóstico de la enfermedad y con la eficiencia del tratamiento. Se debe tomar en cuenta que, al considerar los resultados de las pruebas moleculares para definir la persistencia de la carga fúngica en el huésped infectado, es posible inferir si hay evidencia de que la cura clínica se complementa con la biológica", finaliza la investigadora.