

PROYECTO UNAM

Coordinador: Roberto Arturo Gutiérrez Alcalá robargu@hotmail.com

Seminario sobre problemática social

La Escuela Nacional de Trabajo Social de la UNAM invita al "Seminario nacional sobre la problemática social en México", que se realizará el 28 y el 29 de mayo en la citada escuela, en CU. Entrada libre. Informes e inscripciones en investigacionents@hotmail.com y en el teléfono 56-22-87-69. Consulte el programa completo en www.trabajosocial.unam.mx



Leonardo Huerta Mendoza

Un grupo de científicos del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, encabezado por José Luis Molinari Soriano, encontró que la cisticercosis (enfermedad producida en los humanos por los cisticercos de *Taenia solium*, platelminto parásito de la familia *Taeniidae*) podría tener un papel muy importante en el desarrollo de la infertilidad de personas infectadas.

Los investigadores observaron las primeras evidencias de daño celular en linfocitos de cerdo infectados con cisticercos de *T. solium*.

"Entre mayor era la infección, menos linfocitos había en el sistema inmune de los cerdos, y los pocos que quedaban trabajaban con problemas", dice Molinari Soriano.

Entonces pensaron que la causa de esa disminución y deterioro de linfocitos debía ser una molécula muy pequeña. Fue así como empezaron a investigar y hallaron que los cisticercos de *Taenia crassiceps*, otro miembro de la familia *Taeniidae*, producen una sustancia de bajo peso molecular a la que llamaron factor de metacestodo y de la cual no conocían su papel en la infección por cisticercos.

Factor de metacestodo

Posteriormente, los investigadores vieron que el factor de metacestodo inducía, *in vitro*, la apoptosis (muerte programada) en los linfocitos; así pues, era posible que otras células fueran dañadas también por él. Por ello decidieron probarlo en células tumorales *in vitro* y descubrieron que no sólo atacaba a los linfocitos, sino también a las células cancerosas.

"Fue una sorpresa para nosotros porque esto no está registrado en la literatura sobre el tema, y pensamos que también debía afectar otras células", comenta el investigador.

Molinari Soriano repasó mentalmente las células de nuestro organismo para determinar las posibles candidatas y concluyó que las de los testículos podrían ser vulnerables al factor de metacestodo porque están multiplicándose todo el tiempo y su metabolismo es muy elevado. Para probar esta hipótesis, él y sus colaboradores diseñaron un protocolo en el que incluyeron a ratones experimentales y controles o testigos; infectaron a dos con cisticercos de *T. crassiceps*, los sacrificaron 30 días después y analizaron los tejidos de sus testículos.

Con la ayuda de microscopía óptica observaron que las células testiculares de los ratones infectados habían sufrido daño estructural y que los testículos de los ratones control estaban intactos.

"Este hallazgo corroboró nuestra hipótesis. Ahora había que fundamentar estos resultados con estadísticas para que no fueran producto del azar o una coincidencia. Diseñamos un estudio con un mayor número de animales, pero ahora añadimos el ensayo TUNEL y microscopía electrónica. En esta ocasión encontramos serios daños en el núcleo de las células del epitelio de los túbulos seminíferos, donde se lleva a cabo la espermatogénesis o producción de espermatozoides. Los componentes más importantes de dicho núcleo son macromoléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN)", informa Molinari Soriano.

Muerte celular

Las células mueren por necrosis o por apoptosis. En la necrosis, una toxina daña directamente a las células y sus organelos, y las membranas celulares se degradan. En la apoptosis, una sustancia puede reaccionar con determinados receptores de las células y hacer que varias enzimas intracelulares se activen sucesivamente y empiecen a degradar sus estructuras, una de las cuales es el núcleo, donde está el ADN: éste se reduce de tamaño (picnosis) y se fragmenta. Y entre otros cambios bioquímicos y estructurales, la cromatina se moviliza hacia la membrana nuclear en la periferia del núcleo.

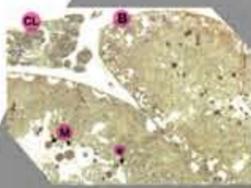
En este estudio se observó apoptosis generalizada en las células del epitelio seminífero. En éste hay dos clases de células somáticas: las de Leydig, que se localizan en el tejido intersticial de los túbulos y se encargan de producir la testosterona; y las de Sertoli, que se encuentran dentro de los propios túbulos

CISTICERCOSIS E INFERTILIDAD

Investigadores universitarios hallaron evidencia de que existe relación entre la infección experimental en ratones con cisticercos de *Taenia crassiceps* y daños en testículos y ovarios



CABEZA. Abajo escólex o cabeza de *T. solium*. Izquierda, A: túbulos seminíferos de ratón sano (testigo); e: espermatozoides. CL: células de Leydig. B: túbulos seminíferos de ratón infectado con cisticercos de *T. crassiceps*. CL: células de Leydig. M: macrófagos. E: escasos espermatozoides mal teñidos



FOTOS: CORTESÍA DEL DOCTOR MOLINARI SORIANO

Debido a que el parásito es hermafrodita, parecería que detecta testosterona y estrógenos, hormonas sexuales producidas por sus huéspedes. Ello podría sugerir que, en su evolución, desarrolló mecanismos moleculares para destruirlas y así eliminar la competencia por energéticos con las crías que no son de él"

José Luis Molinari Soriano
Investigador del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM



y se encargan de producir bioquímicamente la testosterona para dar soporte a las células germinativas, desde las espermatogonias hasta las espermatides elongadas o espermatozoides. En todas las células de los testículos de ratones infectados o inoculados con el factor de metacestodo se hallaron signos típicos de apoptosis, además de una desorganización intensa del epitelio germinativo.

"Todavía no conocemos el mecanismo fino por el cual mueren tanto las células de Leydig como las células de Sertoli, pero lo que sí sabemos es que el factor de metacestodo ataca el centro donde se origina la reproducción. Esto lo publicamos en 2011."

En la superficie del parásito

Como ya sabían la manera de aislar el factor de metacestodo, Molinari Soriano y sus colaboradores hicieron experimentos para ver si podían reproducir el daño en los testículos sólo con él.

"Obtuvimos la misma destrucción en los testículos. Ahora sabemos que esta sustancia de bajo peso molecular contiene glucosa, la cual podría estar en la superficie del parásito y no en su parte interna. De este modo es más práctico para él liberarla desde ahí que hacerlo desde adentro."

En todo caso, los investigadores universitarios van a comprobar pronto su hipótesis de que el factor de metacesto-

do está en la superficie del parásito. Ahora bien, ¿para qué le sirve al parásito esta sustancia que castra biológicamente al huésped?

"Pensamos que esta castración temporal permitiría a *T. crassiceps* utilizar las fuentes energéticas de su anfitrión en beneficio de su propia supervivencia y fecundidad", apunta Molinari Soriano.

Antecedentes

En 1985, el grupo de Yasuko Rikihisa, de la Universidad Estatal de Ohio, dio a conocer que una sustancia producida por *T. taeniaeformis* en medios de cultivo hizo que las células de Leydig de ratones disminuyeran la producción de testosterona *in vitro*.

En 1990, el mismo grupo publicó otro trabajo, también con *T. taeniaeformis*, en el que observó que el número de crías de las hembras infectadas y luego apareadas con ratones machos había disminuido. "Rikihisa y sus colaboradores consi-

Proceso intelectual

• Llegar a la conclusión de que el parásito no produce daño por sí mismo, sino por alguna molécula de bajo peso molecular, implicó un proceso intelectual complejo

• "Estábamos metidos en un laberinto y había ciertos signos y detalles en nuestros resultados que no podíamos traducir; sin embargo, una idea fue tomando forma y, de pronto, 'nos cayó el veinte'. Entendimos que no es el parásito por sí mismo el que causa el daño, sino alguna de las sustancias que libera. Así como las bacterias producen toxinas, el factor de metacestodo del cisticercos de *T. crassiceps* es una especie de toxina que daña no sólo los tejidos del huésped alrededor del parásito, sino también tejidos distantes, como los testículos y los ovarios de ratones de laboratorio", dice Molinari Soriano

deraron que estos problemas de fertilidad se debían a la infección, sin hacer ningún comentario acerca de un posible mecanismo molecular que ocasionara la disminución de la fertilidad", comenta Molinari Soriano.

En 1995, el grupo de Carlos Larralde, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, observó en los ratones machos infectados con *T. crassiceps* un cambio en su conducta sexual después de un periodo de entre ocho y 16 semanas: ya no se acercaban a las hembras ni las montaban.

Larralde y sus colaboradores también encontraron que disminuía en ellos la producción de testosterona y que las concentraciones de estrógenos estaban altas. Sin embargo, no asociaron estos cambios a posibles cambios estructurales en sus testículos. Reportaron escuetamente que los cambios conductuales, que denominaron feminización, se debían sólo a la infección.

"En nuestros trabajos observamos que el parásito produce secreciones, entre las cuales está el factor de metacestodo, que debe migrar desde el sitio donde aquél lo está eliminando al medio ambiente (en este caso, la cavidad peritoneal, donde se implantaron experimentalmente los cisticercos), para luego penetrar en el torrente sanguíneo, llegar a sitios alejados del lugar de infección y producir daño testicular en machos y daño ovárico en hembras", finaliza el investigador. Más información, en el siguiente correo electrónico jmolinar@ifc.unam.mx

Daños en el sistema reproductor de las hembras

En el artículo *Taenia crassiceps metacestode factor enhances ovarian follicle atresia and oocyte degeneration in female mice*, publicado en la edición de julio de 2013 del *Journal of Helminthology*, Molinari Soriano y sus colaboradores mostraron, a partir de la utilización de tres grupos de ratones, los daños del factor de metacestodo en los ovarios de las hembras. A un grupo se le inoculó subcutáneamente el factor de metacestodo de *T. crassiceps* cada cuatro días durante 45 días, a otro se le implantó intraperitonealmente 40 metacestodos de *T. crassiceps* por ratón y al grupo control se le inoculó líquido peritoneal sano cada cuatro días durante 45 días.

Un día después del periodo de 45 días, a los ratones hembras se les sacrificó y se les extrajeron los ovarios para su estudio. Con un ensayo denominado TUNEL y microscopía electrónica, los investigadores en-

contraron atresia (degeneración) en los ovarios foliculares y en los oocitos (células germinativas femeninas que un espermatozoide puede fertilizar), y una disminución en la cantidad del cuerpo lúteo (estructura folicular remanente que deja el oocito maduro y que se encarga de producir progesterona para el desarrollo del huevo en el útero) en los folículos de ratones infectados con factor de metacestodo, en comparación con los de ratones del grupo control.

Además, en los dos grupos tratados hubo anomalías importantes en las células granuladas y en los oocitos de ovarios foliculares, mientras en el grupo control no se encontró ningún problema.

"Estos daños en las hembras infectadas con *T. crassiceps* o inoculadas con el factor de metacestodo podrían tener consecuencias en la ovulación y la fertilidad", señala Molinari Soriano.

Folículos atrésicos

• Los folículos ováricos son estructuras que contienen oocitos. Un oocito inmaduro está rodeado de células que lo alimentan con varias sustancias, como los estrógenos, para que se desarrolle hasta la fase de madurez

• Cerca de la mitad de los folículos de un ratón hembra son atrésicos; la otra mitad, normales (ciclo estral o estro). En el caso de las mujeres, los folículos atrésicos representan 99% del total en cada ciclo menstrual. Por eso, después

de cada fecundación, un ratón hembra tiene, como media, 11 crías; y una mujer, sólo una

• Un folículo atrésico tiene células en apoptosis. Si no hay apoptosis se considera un folículo normal, pero si hay una o dos células en apoptosis, ese folículo no dará un oocito sano. En ratones infectados con *T. crassiceps*, los folículos atrésicos aumentan y los normales disminuyen.

• En los estudios con microscopía electrónica, los in-

vestigadores observaron que las células de la teca (que se encuentra en la periferia de los folículos ováricos) presentaban también daños estructurales

• "En una función similar a las de las células de Leydig, las células de la teca producen un tipo de andrógeno que envían a las células granuladas, las cuales lo metabolizan y lo convierten en estrógenos. En las hembras, las células granuladas actúan para el sostén y mantenimiento de una sola célula: el oocito"