

INFLUENCIA DE LA TESTOSTERONA SOBRE LA INFECCIÓN CAUSADA POR *TRYPANOSOMA CRUZI*

ANA ROSA PÉREZ,⁽¹⁾ MARÍA FERNANDA PASCUTTI,⁽¹⁾ GERMÁN H. FONTANELLA,⁽¹⁾ ANA P. MARTÍN,⁽¹⁾ VANINA TARTALINI,⁽¹⁾ ANA LÍA NOCITO,⁽²⁾ HÉCTOR H. BERRA,⁽³⁾ STELLA M. PEZZOTTO,⁽¹⁾ MARTA C. ROMANO,⁽⁴⁾ SILVIA S. REVELLI^{(4)*}

¹Instituto de Inmunología, ²Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológica, ³Cátedra de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina. ⁴Dpto. de Fisiología, Biofísica y NC. CINVESTAV, México D.F., México.

Resumen

En el centenario del descubrimiento de la enfermedad de Chagas, se podría asegurar que se ha avanzado enormemente en el conocimiento de diversos aspectos de la inmunopatología de esta infección; sin embargo han comenzado a surgir nuevas facetas, tal como la regulación inmunoendócrina de la misma. Las hormonas influyen sobre la respuesta inmune y podrían afectar de manera decisiva la evolución de esta enfermedad. En este trabajo se comentan hallazgos sobre el papel de la principal hormona masculina, la testosterona, en distintos aspectos de esta infección.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas – *Trypanosoma cruzi* – Testosterona – Inmunoendocrinología

Summary

INFLUENCE OF TESTOSTERONE ON THE INFECTION CAUSED BY *TRYPANOSOMA CRUZI*

A century after the discovery of Chagas' disease, it can be said that the knowledge of several aspects of the immunopathology of this infection has advanced enormously. However, new aspects have begun to emerge, such as the immunoendocrine regulation of the illness. Hormones could influence immune response and may decisively affect the evolution of Chagas' disease. This article discusses findings on the role of the most important male hormone, testosterone, on different aspects of this infection.

Keywords: Chagas' disease – *Trypanosoma cruzi* – Testosterone – Immunoendocrinology

*Não vai demorar que passemos
adiante uma grande e bela ciência,
que faz arte em defesa da vida.*

Carlos Chagas

En conmemoración del Centenario del descubrimiento de la enfermedad de Chagas (1909-2009)
por el Dr. Carlos Chagas.

* Correo electrónico: revelli@arnet.com.ar

1. INTRODUCCIÓN

La infección causada por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), o enfermedad de Chagas, afecta alrededor de 12 millones de personas en América Central y América del Sur.¹ La etapa aguda de esta infección se confirma por la observación directa del parásito en sangre, mientras que la fase crónica sintomática aparece luego de aproximadamente 15 a 30 años de producida la primoinfección. El compromiso cardíaco es en nuestro país la principal manifestación crónica de esta enfermedad.²

La persistencia del parásito y la presencia de células B y T autorreactivas estarían fuertemente relacionadas con la destrucción progresiva del tejido cardíaco y el establecimiento de la miocarditis chagásica crónica (MCC). No obstante, la MCC sólo se presenta en el 30% de los individuos infectados, mientras que el resto permanece asintomático. Las causas de estas diferencias en las manifestaciones clínicas es aún materia de debate. No obstante, factores relacionados con la respuesta inmune del huésped o con el parásito, parecen influir de manera decisiva en la evolución de la enfermedad de Chagas.³

En relación al huésped, es posible que en los infectados asintomáticos y en los cardiopatas se produzca una regulación diferente de la respuesta anti-parasitaria e inflamatoria. Invariablemente, las células efectoras son reguladas por componentes intrínsecos del sistema inmune, pero a la vez también por elementos ajenos a este. Diversos estudios demuestran que el sistema inmune y el sistema neuroendócrino interactúan entre sí, a fin de coordinar en forma integrada un mecanismo global de defensa. Esta comunicación se establece a través de una extensa red de mediadores solubles: citoquinas, hormonas y neurotransmisores. Las hormonas son capaces de influir profundamente sobre la respuesta inmune, y las citoquinas a su vez pueden modular la producción de mediadores hormonales. En este contexto, las hormonas sexuales serían capaces de afectar a prácticamente todas las células inmunocompetentes.⁴ En particular, se ha observado que la testosterona puede influir considerablemente sobre las poblaciones de linfocitos T y B. Asimismo, se ha demostrado que los macrófagos –células fundamentales en la evolución de la infección tripanosomíasis– poseen receptores para esteroides; por lo tanto, algunas de sus funciones también son susceptibles de ser moduladas por éstos.⁵

En relación al parásito, las diferencias entre cepas, el tropismo celular, el desarrollo de diversos mecanismos de evasión y la posible explotación del medioambiente inmune y endócrino del huésped, son factores que influirían en la diferente evolución clínica de la infección.⁶

En lo relacionado específicamente al papel de la testosterona durante la infección por *T. cruzi*, una serie de trabajos sugieren que esta hormona tiene un papel deletéreo sobre los mecanismos defensivos del huésped durante el curso de la fase aguda, mientras que su influencia sería menos evidente durante el proceso crónico. Asimismo, otra faceta de las investigaciones muestra que el parásito es capaz de producir testosterona, insinuando que *T. cruzi* podría alterar la respuesta inmune local montada por el huésped.

Dado que el rol de la testosterona en la infección por *T. cruzi* aún no ha sido profundamente estudiado, el objetivo de este trabajo es comentar y analizar diversos hallazgos sobre el papel de la principal hormona masculina en distintos aspectos de esta enfermedad.

2. TESTOSTERONA y DIMORFISMO SEXUAL

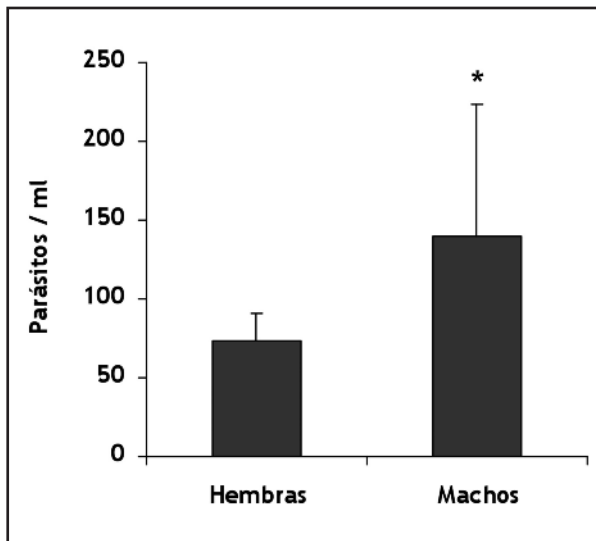
El efecto de los esteroides sexuales en la infección experimental causada por *T. cruzi* es claramente evidente si se tiene en cuenta el dimorfismo que se establece en la respuesta inmune entre machos y hembras. Numerosos trabajos muestran que los machos infectados presentan mayor parasitemia, grado de invasión tisular o mortalidad que las hembras durante la fase aguda.^{7,8} En nuestra experiencia, también hemos observado niveles disímiles de carga parasitaria entre ratones machos y hembras C57BL/6 infectados (**Figura 1**); mientras que en estudios realizados en ratas de la línea “I”, si bien las parasitemias fueron similares entre sexos, las mismas tardaron más en resolverse en los machos.⁹ La base de estas diferencias entre sexos residiría en que los niveles de la testosterona (o su carencia en el caso de las hembras) serían traducidos en diversas influencias sobre la actividad de los macrófagos, linfocitos T y B y el perfil de citoquinas que se producen durante la infección.¹⁰

Los estudios en pacientes chagásicos, sin embargo, muestran resultados contradictorios: mientras que algunos autores informan que la mortalidad resulta dos veces más alta en hombres que en mujeres¹¹, otros observan que la letalidad no difiere entre sexos, aunque se produciría a edades más tempranas entre los hombres.^{12,13} Estudios posteriores sostienen que existe un mayor compromiso miocárdico en hombres, resultado capaz de explicar el mal pronóstico que acompañaría a estos pacientes.¹⁴

3. TESTOSTERONA E INFECCIÓN AGUDA

Existen diversos modelos animales para el estudio de la infección con *T. cruzi*. Entre ellos, el desarrollado por nuestro grupo en ratas “I” reproduce varias características

Figura 1: Parasitemia durante la etapa aguda en ratones C57BL/6 de diferente sexo. Los datos corresponden a valores de mediana y rango de parásitos/ml de 4-6 ratones/grupo inoculados por vía s.c. Diferencia estadística entre grupos, * $p < 0.05$. (Agradecemos al Dr. E. Roggero por permitirnos divulgar estos resultados).



de la enfermedad chagásica humana: fase aguda con parasitemias evidentes y autorresolutiva, una mayor susceptibilidad a la infección cuanto menor sea la edad del animal y el desarrollo de miocarditis crónica en una proporción significativa de los animales infectados.^{9,15,16} Dado que las hormonas sexuales podrían incidir en las características que presenta este modelo animal, uno de nuestros objetivos ha sido evaluar el posible efecto inmunomodulador de la testosterona sobre el curso de la infección aguda, teniendo en cuenta variables tales como la madurez sexual del huésped. Los resultados obtenidos se discuten a continuación.

3.a Influencia de la madurez sexual en la infección aguda

En una serie de experimentos observamos que las ratas machos "I" adultas (A, 70-120 días de edad) son más resistentes a la infección por *T. cruzi* que las ratas prepúberes (PP, 21-28 días de edad).^{15,16} Dado que las ratas adultas pesan en promedio 7 veces más que las PP, los animales A son normalmente infectados con $7 \cdot 10^6$ tripomastigotes y a las PP con 10^6 tripomastigotes; en ambos casos por vía subcutánea (s.c.) y utilizando la cepa Tulahuén de *T. cruzi* (Figura 2-A). La mayor resistencia de las A se traduce en parasitemias apenas perceptibles, mientras que las

PP desarrollan una infección aguda bien evidente caracterizada por parasitemias elevadas, adenopatías, esplenomegalia y miocarditis aguda, que se resuelven alrededor de los 30 días post-infección (p.i.) (Figura 2-B).

Dado que durante el crecimiento, sobre todo en la infancia, tiene lugar el proceso madurativo final de algunas funciones del sistema inmunitario¹⁷⁻¹⁹, era evidente que la diferente susceptibilidad a *T. cruzi* entre ambos grupos etarios podría deberse a la mayor inmadurez inmunológica que indiscutiblemente exhibían los animales más jóvenes. En relación a esto demostramos que en las A, el mejor manejo de la infección está asociado al desarrollo de una respuesta de anticuerpos específicos temporal y cuantitativamente más adecuada.¹⁵

Asimismo, era posible que las diferencias en susceptibilidad también pudiesen estar vinculadas con la diferente madurez sexual del huésped al momento de la infección (Figura 3-A). Las diferencias en los niveles de testosterona podrían claramente influir en el desarrollo de la respuesta efectora anti-parasitaria. Por ejemplo, se sabe que la testosterona modula la producción de citoquinas como el FNT- α y podría influir en la síntesis de anticuerpos; procesos que en su conjunto son esenciales para el control parasitario. Además, el control de la infección podría verse afectado por algunos cambios en la dinámica linfocitaria que ocurren durante la pubertad, como la disminución de la celularidad tímica.

3.b Cambios en los niveles de testosterona a causa de la infección

Cuando evaluamos los niveles séricos de testosterona en machos a distintos momentos post-infección, observamos que alrededor de los 50-60 días de edad los animales jóvenes alcanzan concentraciones similares a los de los adultos. En los animales infectados esto coincide con el día 21 a 28 p.i. Al comparar los animales no infectados respecto de los infectados, observamos que en ambos grupos etarios hay una significativa disminución de la hormona al día 21 p.i. respecto de los valores basales (Figura 3-B). Estos resultados sugieren que durante la fase de parasitemia hay un metabolismo alterado de la testosterona que podría estar relacionado con el control parasitario o al stress causado por la infección. En otros modelos también se han observado resultados similares. Los estudios en ratas adultas jóvenes indican una reducción en los niveles séricos de testosterona después de 18 días de infección con *T. cruzi*, mientras que a los 90 días p.i. las parasitemias eran negativas y los valores de testosterona eran similares a los animales no infectados.²⁰ Los estudios en otras tripa-

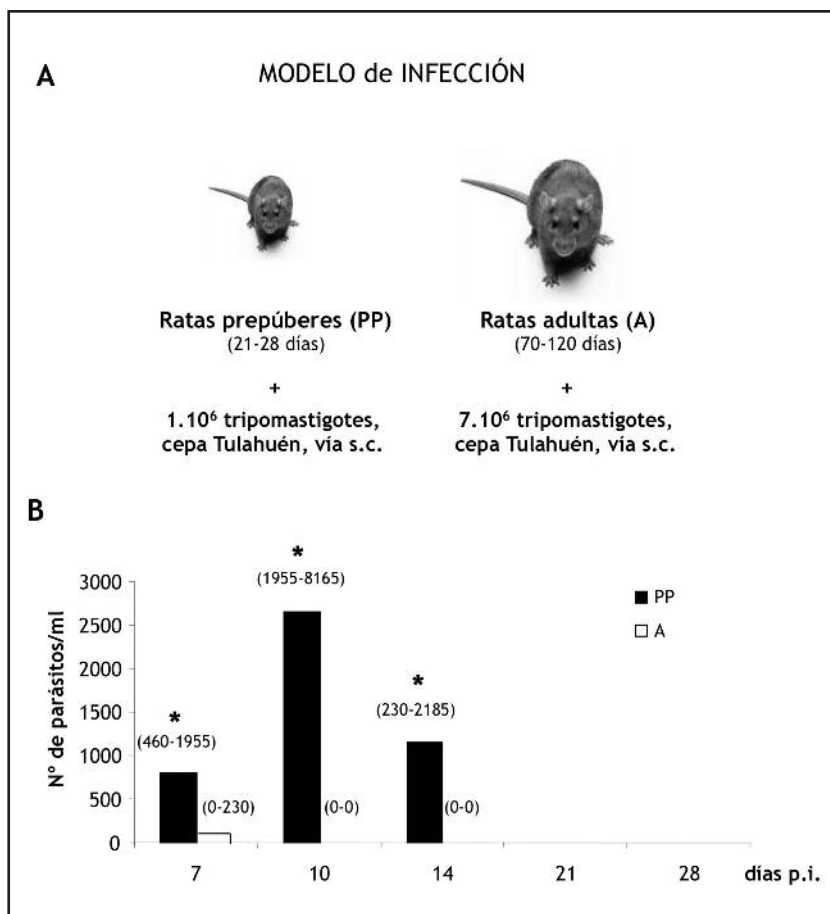


Figura 2: Infección en ratas “I” de diferentes edades. A) Modelo de infección en ratas “I” de diferentes edades. B) Parasitemia durante la etapa aguda en ratas prepúberes (PP) o adultas (A) infectadas con *T. cruzi*. Los datos corresponden a valores de mediana y rango de parásitos/ml de 8 ratas/grupo inoculadas por vía s.c. Diferencia estadística entre grupos, * $p < 0.001$.

nosomiasis apuntan en el mismo sentido. La infección en el hombre con *Trypanosoma brucei*, el agente etiológico de la tripanosomiasis africana se acompaña de hipogonadismo y elevados niveles de citoquinas inflamatorias.^{21,22} Esta disminución en los niveles circulantes de testosterona estaría también relacionada con un incremento en la aromatización de andrógenos que lleva a un aumento en los niveles de estradiol, el cual estaría asociado a una mayor resistencia al parásito.^{23,24}

Si bien numerosos trabajos de dimorfismo sexual muestran que las mayores parasitemias y/o la mayor susceptibilidad están asociadas a niveles más elevados de testosterona, este supuesto no siempre puede deducirse en animales del mismo sexo. En nuestro caso, los niveles mayores de testosterona observados en las A no estuvieron asociados a una mayor susceptibilidad, sino con resistencia. Por su parte, Schuster y Schaub señalan que las concentraciones séricas de testosterona no siempre se correlacionan con los niveles de parasitemia ya que también deben tenerse en cuenta otros factores. Estos autores determinaron que la parasitemia en ratones machos estaba relacionada con la posición social que éstos ocupaban:

eran altas en los machos inferiores y bajas en los dominantes, a causa de diferencias en los niveles de testosterona y corticosterona circulantes.²⁵

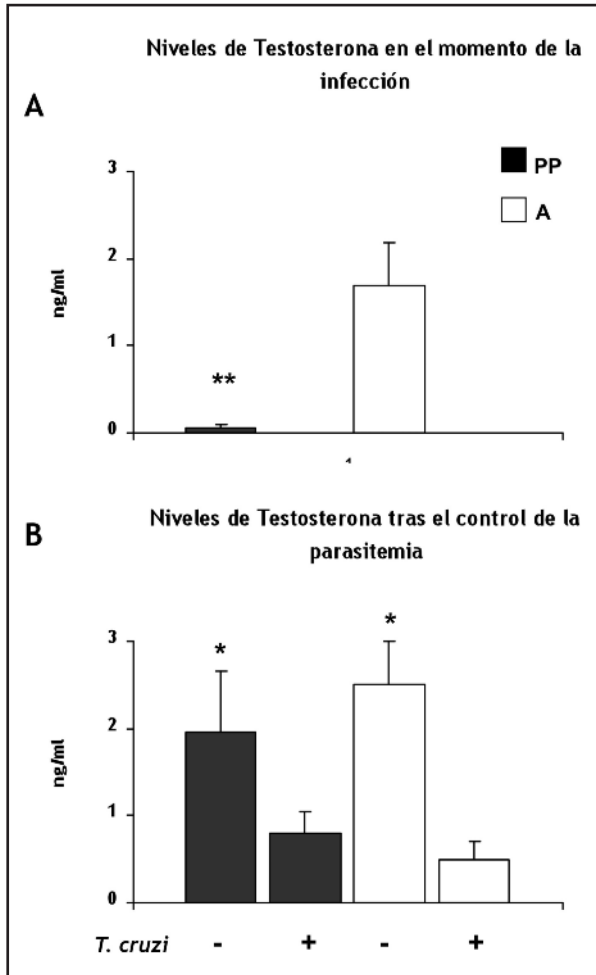
3.c Manipulación de los niveles de testosterona y su efecto sobre la parasitemia y la resolución de la miocarditis aguda

Como ya comentamos, nuestros resultados sugerían que la disparidad en los niveles de testosterona al momento de la infección podría estar relacionada con la diferente susceptibilidad. Para profundizar aún más en la posible influencia de la testosterona, nos propusimos modificar los niveles de esta hormona tanto en las ratas PP como en las A y examinar cuál era el efecto producido sobre el control parasitario y la miocarditis aguda.

* *La orquiectomía no modifica las características de la infección aguda en ratas A*

Ya que la resistencia en los animales A estaba estrechamente asociada a mayores niveles de testosterona, cabía la pregunta sobre qué sucedería si los machos A fueran privados de testosterona. Para responder a esta cues-

Figura 3: Niveles de testosterona en ratas “I” de diferentes edades durante la infección aguda. A) Al momento de la infección (Día 0 p.i.). **B)** Día 21 p.i. Los datos corresponden a la media ± ESM de 6-8 ratas/grupo. Diferencia estadística entre grupos (U de Mann-Whitney): PP vs A $**p < 0.001$; PP vs PP+*T. cruzi* o A vs A + *T. cruzi* $*p < 0.05$.



ción, un grupo de animales fue orquiectomizado en la etapa prepuberal (14 días de edad), se lo dejó alcanzar los 70 días de vida y posteriormente se lo infectó según el modelo adulto. A un segundo grupo de animales se le practicó una cirugía simulada, mientras que en un tercer grupo se evitó cualquier tipo de manipulación (control intacto) (Tabla I-A). En los animales orquiectomizados, el peso corporal se redujo notoriamente y el tamaño del timo, tanto absoluto como relativo, aumentó significativamente, respecto de los otros grupos, señalando que la orquiectomía se había llevado a cabo satisfactoriamente (Tablas I-B, C). Contrariamente a lo esperado, las parasitemias y la miocarditis fueron similares entre todos los grupos, indicando que los animales A responden de manera semejante, independientemente de sus niveles de testosterona (datos no mostrados). Por el contrario, estudios realizados por otros autores en machos *Calomys callosus* adultos y castrados, muestran una mayor resistencia a la infección con *T. cruzi* a juzgar por la menor parasitemia respecto de los animales intactos luego de ser infectados por la cepa Y del parásito.⁷ Estas disparidades podrían explicarse por diferencias en los esquemas experimentales, en la cantidad inoculada del parásito, como también en las cepas de *T. cruzi* y haplotipos de los animales utilizados.

*** La administración exógena de testosterona favorece el desarrollo de la infección en las ratas PP sin modificar las características de la miocarditis aguda**

Dado que la mayor susceptibilidad en los animales PP estaba asociada al déficit fisiológico de testosterona, era admisible pensar que la administración de la hormona en estos animales podría optimizar su resistencia al parásito. Para ello se administró propionato de testosterona (en dosis de 0.5 y 1 mg/kg de peso) durante la etapa prepuberal (antes de los 21 días de edad) y posteriormente se infectó a los animales según el modelo PP. El análogo sintético, administrado hasta el día de la infección, estuvo presente en circulación tres días más sin sobrepasar los niveles fisiológicos correspondientes a una rata A, independientemente de la dosis utilizada. A pesar de esto, los animales tratados evidenciaron un mayor grado de parasitismo y disminución en el peso corporal (Tabla II), que curiosamente, no pareció repercutir en el desarrollo de la miocarditis aguda. De acuerdo con trabajos previos, el compromiso miocárdico durante el proceso agudo se clasificó en base al grado de intensidad del infiltrado inflamatorio: Leve (ML), Moderado (MM) e Intenso (MI).²⁶ El análisis histopatológico a los 28 días p.i. mostró que tanto el grado de la lesión como su frecuencia fueron similares en todos los animales infectados, independientemente del tratamiento que recibieron (*Testosterona+Tc*: Leve 4/12, 33,3%; Moderada 7/12, 58,3%; Intensa 1/12, 8,3%; *Vehículo+Tc*: Leve 7/12, 58,3%; Moderada 5/12, 41,6%; Intensa 0/12, 0%), no obstante que resultaron diferentes de los animales no infectados ($p < 0,0001$; Prueba de la probabilidad exacta de Fisher o Chi cuadrado) (Figura 4). Al mismo día p.i. el peso tímico de los animales infectados que recibieron la hormona estaba significativamente disminuido con respecto a los animales infectados y no tratados, planteando una posible repercusión

*** La administración exógena de testosterona favorece el desarrollo de la infección en las ratas PP sin modificar las características de la miocarditis aguda**

Dado que la mayor susceptibilidad en los animales PP estaba asociada al déficit fisiológico de testosterona, era admisible pensar que la administración de la hormona en estos animales podría optimizar su resistencia al parásito. Para ello se administró propionato de testosterona (en dosis de 0.5 y 1 mg/kg de peso) durante la etapa prepuberal (antes de los 21 días de edad) y posteriormente se infectó a los animales según el modelo PP. El análogo sintético, administrado hasta el día de la infección, estuvo presente en circulación tres días más sin sobrepasar los niveles fisiológicos correspondientes a una rata A, independientemente de la dosis utilizada. A pesar de esto, los animales tratados evidenciaron un mayor grado de parasitismo y disminución en el peso corporal (Tabla II), que curiosamente, no pareció repercutir en el desarrollo de la miocarditis aguda. De acuerdo con trabajos previos, el compromiso miocárdico durante el proceso agudo se clasificó en base al grado de intensidad del infiltrado inflamatorio: Leve (ML), Moderado (MM) e Intenso (MI).²⁶ El análisis histopatológico a los 28 días p.i. mostró que tanto el grado de la lesión como su frecuencia fueron similares en todos los animales infectados, independientemente del tratamiento que recibieron (*Testosterona+Tc*: Leve 4/12, 33,3%; Moderada 7/12, 58,3%; Intensa 1/12, 8,3%; *Vehículo+Tc*: Leve 7/12, 58,3%; Moderada 5/12, 41,6%; Intensa 0/12, 0%), no obstante que resultaron diferentes de los animales no infectados ($p < 0,0001$; Prueba de la probabilidad exacta de Fisher o Chi cuadrado) (Figura 4). Al mismo día p.i. el peso tímico de los animales infectados que recibieron la hormona estaba significativamente disminuido con respecto a los animales infectados y no tratados, planteando una posible repercusión

sobre el compartimiento T. No obstante, no se observaron cambios en el peso relativo de testículos, vesículas seminales y epidídimos.

Tomados en su conjunto, los resultados indican que

la testosterona afectaría la inmunocompetencia del huésped prepuberal, favoreciendo el desarrollo de la infección, pero sin afectar las características de la miocarditis al final de la fase aguda. Es posible que los resultados observados

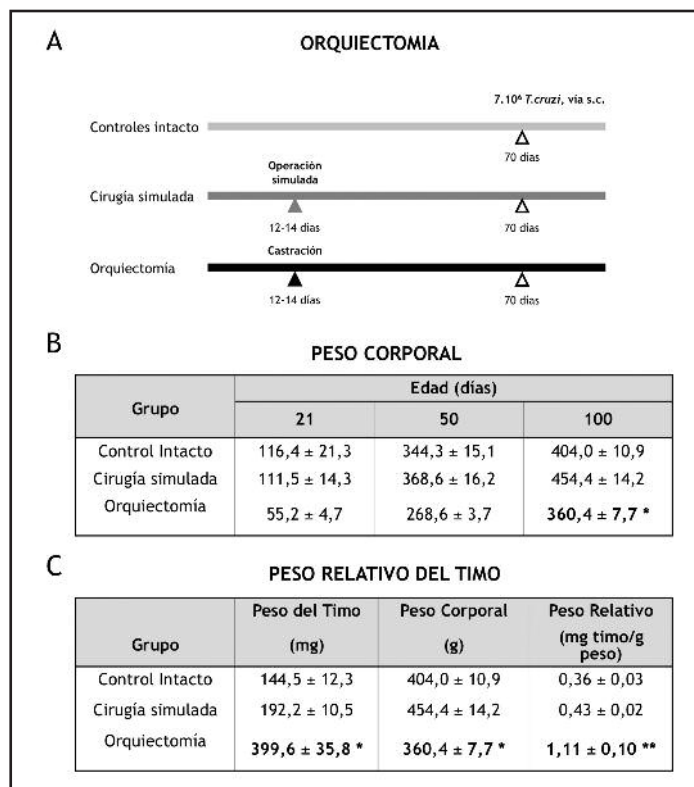


Tabla I: Modificaciones del peso corporal y del timo en ratas orquiectomizadas cuando jóvenes e infectados a los 70 días de edad.

La orquiectomía se practicó mediante una incisión inguinal bilateral, extrayendo por la misma los testículos derecho e izquierdo. El cordón espermático fue ligado proximalmente en forma doble, cortándose entre ambas ligaduras. Los datos se presentan en g, como promedio ±ESM, n=5.

Peso Corporal: * Prueba de Kruskal Wallis: p=0.004; Pruebas U de Mann-Whitney : Orquiectomizadas vs Cirugía simulada: p=0.009, Control Intacto vs Orquiectomizadas: p=0.018.

Peso relativo del timo: ** Prueba de Kruskal Wallis: p= 0.006; Puebas U de Mann Whitney: Control Intacto vs Orquiectomizadas: p=0.014, Orquiectomizadas vs Cirugía simulada: p=0.009.

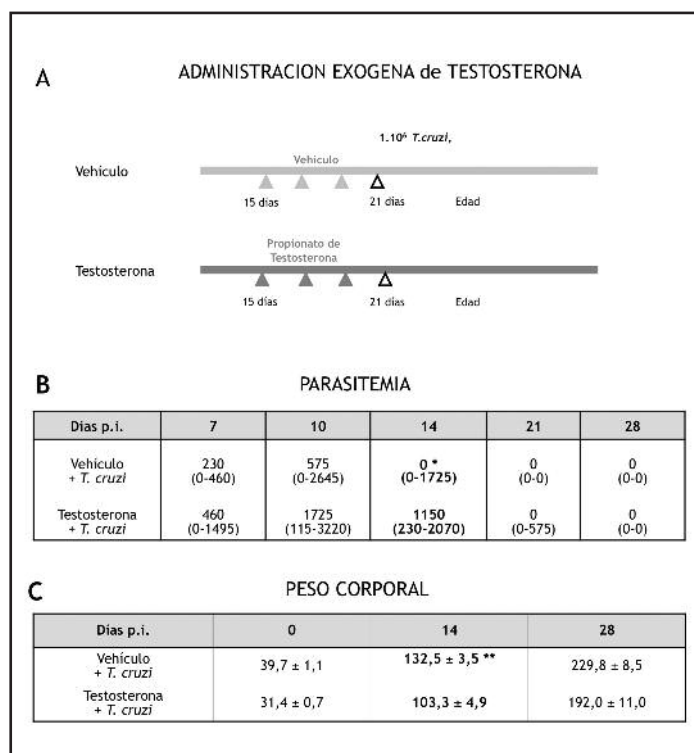
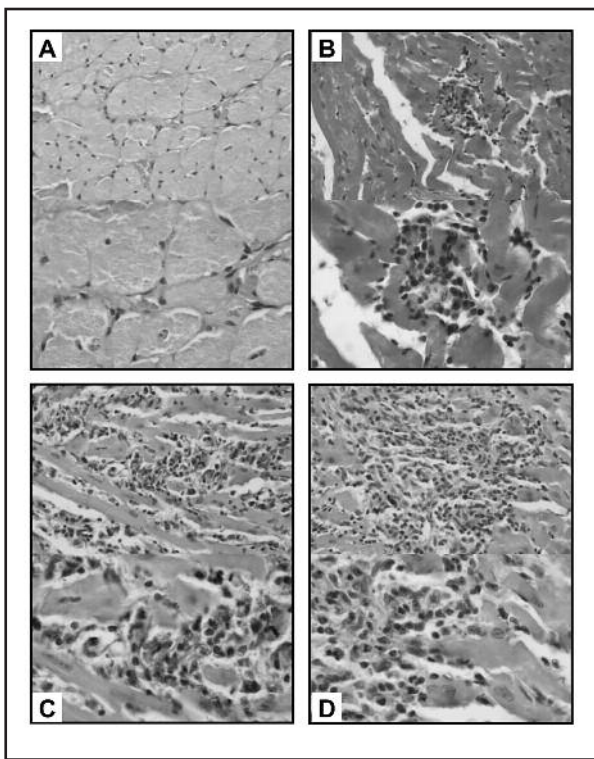


Tabla II: Efecto de la administración de testosterona sobre la parasitemia y el peso corporal.

A) Esquema experimental de administración de propionato de testosterona (0.5 mg/kg) e infección, B) Efecto sobre la parasitemia. Los datos se presentan como mediana (rango) de parásitos/ml, n = 6. U de Mann-Whitney: * p=0.017, C) Efecto sobre el peso corporal. Los datos se presentan en g como promedio ± ESM, n=6. U de Mann-Whitney: *p=0.002, **p=0.003.

Figura 4: Miocarditis aguda en ratas PP infectadas y tratadas con propionato de testosterona. En las imágenes puede observarse: **A)** miocardio normal (correspondiente a un animal no infectado y tratado con el vehículo –aceite de sésamo–), **B, C, D)** miocardio de animales tratados con propionato de testosterona (1 mg/kg) e infectados con miocarditis leve, moderada e intensa respectivamente. Imágenes anatomopatológicas similares a A, B o C se obtuvieron en animales tratados con el vehículo e infectados (no se muestran). Coloración de Hematoxilina-Eosina. Magnificación: 20x (imágenes superiores) y 40x (imágenes inferiores).



en los animales prepúberes estén relacionados a una diferente sensibilidad a la testosterona de las células inmunocompetentes y/o a una distinta concentración relativa respecto a otras hormonas.

4. ATROFIA TÍMICA, TESTOSTERONA E INFECCIÓN POR *T. CRUZI*

Durante la infección chagásica aguda en ratones machos se produce una importante atrofia tímica, mediada al menos en parte por glucocorticoides.²⁷ Durante esta etapa, el timo pierde gran cantidad de timocitos corticales inmaduros (también llamados linfocitos doble positivos o

CD4⁺CD8⁺) por apoptosis, mientras que algunos CD4⁺CD8⁺ escaparían a la periferia sin haber terminado de madurar.²⁸

El mecanismo de apoptosis es un proceso que normalmente se lleva a cabo en el timo, y está dirigido a seleccionar aquellos timocitos que pasarán como linfocitos T maduros y no reactivos a circulación. Durante el proceso de maduración las diferentes subpoblaciones de timocitos presentan en su superficie un patrón de sialidación característico. En relación a esto, algunos autores sugieren que la pérdida de células doble positivas por apoptosis durante la infección por *T. cruzi* es inducido por la *trans*-sialidasa y que dependería de la presencia de andrógenos. La *trans*-sialidasa es una enzima del *T. cruzi*, que le permite utilizar glicoconjugados obtenidos de las membranas celulares del huésped. El mecanismo de apoptosis se incrementa en presencia de esta enzima y sorprendentemente este proceso depende del sexo, ya que no se observa aumento en la apoptosis luego de la administración de *trans*-sialidasa en hembras, en ratones que carecen de un receptor para andrógenos funcional ("*AR knockouts*"), en ratones machos tratados con anti-andrógenos, o gonadectomizados.²⁹

Asimismo, estos resultados estarían en consonancia con datos previos de nuestro grupo, que muestran una menor atrofia tímica en ratones hembras que en machos (resultados no publicados). Sin embargo es necesario tener en cuenta, que las hembras también presentan menores parasitemias y posiblemente una menor respuesta antiinflamatoria mediada por glucocorticoides comparada con los machos.

5. ALTERACIONES EN LAS GONADAS DURANTE LA INFECCIÓN CON *T. CRUZI*

En 1916 Carlos Chagas describió por primera vez la presencia del parásito en órganos genitales masculinos, tras la realización de autopsias en pacientes chagásicos.^{30,31} Posteriormente, numerosas publicaciones describieron resultados similares en distintos modelos animales.^{32,33,34} Particularmente a nivel testicular se han observado nidos de parásitos e infiltración macrofágica.³⁴ Sumado a esto, también se han descrito cambios estructurales e inflamatorios en distintos tejidos neuroendócrinos, incluyendo estasis vascular, aumento del depósito de moléculas de la matriz extracelular e infiltración de linfocitos T y de macrófagos.³⁵

Si bien las consecuencias funcionales de la infección del tracto genital, más específicamente de los testículos, aún no han sido totalmente determinadas, es posible que

las alteraciones en los niveles de testosterona observados sean, al menos en parte, el resultado del efecto directo del parásito sobre el tejido endócrino testicular o bien la consecuencia de un impacto generalizado sobre el sistema endócrino del huésped.

6. CAPACIDAD ESTEROIDEOGÉNICA EN *T. CRUZI*: ¿POSIBLE EXPLOTACIÓN DEL MEDIO-AMBIENTE ENDÓCRINO DEL HUÉSPED?

Recientemente hemos demostrado que los tripomastigotes de la cepa Tuluahuén al ser incubados con precursores esteroides son capaces de sintetizar andrógenos, entre ellos testosterona, indicando que el parásito posee las enzimas esteroideogénicas necesarias para realizar dichas transformaciones.³⁶ Estos resultados además sugieren que *T. cruzi* podría sintetizar testosterona para modular la respuesta inflamatoria local y facilitar su supervivencia, hecho que ya se ha descrito para otros parásitos como los cisticercos de *Taenia solium* y *Taenia crassiceps*.³⁷ Sin embargo, algunos autores plantean que un ambiente rico en testosterona, como el de las venas gonadales en el hombre, no favorecería la infección parasitaria.³⁸ En este caso, otros factores, como por ejemplo el tropismo de la cepa parasitaria, podrían estar influenciando el grado de invasión tisular en el tracto genital.

7. CONSIDERACIONES FINALES

Durante un proceso infeccioso, el huésped despliega una respuesta defensiva en la que integra funcionalmente al sistema inmune y al endócrino. En este contexto, las hormonas sexuales masculinas podrían ejercer acciones tanto estimuladoras como inhibitorias de la respuesta inmune. Si bien las hormonas sexuales parecen influir en el proceso infeccioso mediado por *T. cruzi*, aún falta comprender con mayor profundidad el rol de la testosterona en los mecanismos efectores vinculados a esta parasitosis. No obstante, todo parece indicar que la resistencia o susceptibilidad a la infección con *T. cruzi* no es consecuencia de algo tan simple como diferencias en los niveles de una hormona u otra, sino que estaría fuertemente relacionada al establecimiento de una compleja regulación inmuno-endócrina que puede verse profundamente modificada por características propias del huésped o del parásito.

AGRADECIMIENTOS

Parte de los resultados mostrados en este trabajo fueron realizados con un subsidio otorgado por la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Rosario (MED199).

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO), Pan American Health Organization (PAHO) Regional Office, 2007. *The burden of neglected diseases in Latin America and the Caribbean compared with some other communicable diseases*. <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/psit-nd-graph.htm>
2. Prata A. *Clinical and epidemiological aspects of Chagas' disease*. *Lancet Infect Dis* 1: 92-100, 2001.
3. Bonney KM, Engman DM. *Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many?* *Curr Mol Med* 8:510-8, 2008.
4. Verthelyi D. *Sex hormones as immunomodulators in health and disease*. *Int Immunopharm* 1:983-93, 2001.
5. Benten WP, Guo Z, Krücken J, y col. *Rapid effects of androgens in macrophages*. *Steroids* 69:585-90, 2004.
6. Pérez AR, Bottasso O, Savino W. *The impact of infectious diseases upon neuroendocrine circuits*. *Neuroimmunomodulation* 16:96-105, 2009.
7. do Prado JC Jr, Levy AM, Leal MP, y col. *Influence of male gonadal hormones on the parasitemia and humoral response of male Calomys callosus infected with the Y strain of Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Res* 85:826-9, 1999.
8. Hauschka TS. *Sex of host as a factor in Chagas' disease*. *J Parasitol* 33:399-404, 1947.
9. Revelli S, Amerio N, Moreno H, y col. *Enfermedad de Chagas crónica en la rata. Características serológicas, electrocardiográficas e histopatológicas*. *Medicina* 40(supl 1):69-76, 1980.
10. Olsen NJ, Kovacs WJ. *Gonadal steroids and immunity*. *Endocr Rev* 17:369-84, 1996.
11. Coura JR, de Abreu LL, Pereira JB, y col. *Morbidity in Chagas' disease. IV. Longitudinal study of 10 years in Pains and Iguatama, Minas Gerais, Brazil*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 80:73-80, 1985.
12. Pereira JB, Willcox HP, Coura JR. *Morbidity in Chagas' disease. III. Longitudinal study of 6 years, in Virgem da Lapa, MG, Brazil*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 80:63-71, 1985.

13. Pereira JB, da Cunha RV, Willcox HP, y col. *Development of chronic human Chagas cardiopathy in the hinterland of the Paraíba State, Brazil, in a 4.5 year period.* Rev Soc Bras Med Trop 23:141-7, 1990.
14. Barretto AC, Arteaga E, Mady C, y col. *Male sex. Prognostic factor in Chagas' disease.* Arq Bras Cardiol 60:225-7, 1993.
15. Pascutti MF, Bottasso O, Hourquescos MC, y col. *Age-related increase in resistance to acute Trypanosoma cruzi infection in rats is associated with an appropriate antibody response.* Scand J Immunol 58:173-9, 2003.
16. Revelli S, Moreno H, Berra H, y col. *Influencia de la edad de la rata en la evolución de la infección con Trypanosoma cruzi.* Medicina (B Aires) 47:360-6, 1987.
17. Nakano K, Hosokawa T, Muramatsu S. *Ontogeny of macrophage function. I. Phagocytic activity and A-cell activity of newborn and adult mouse peritoneal macrophages.* Dev Comp Immunol 2:505-18, 1978.
18. Fló J, Massouh E. *Age-related changes of naive and memory CD4 rat lymphocyte subsets in mucosal and systemic lymphoid organs.* Dev Comp Immunol 21:443-53, 1997.
19. Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. *Neonatal adaptive immunity comes of age.* Nat Rev 4:553-64, 2004.
20. Moreira A, Napimoga MH, Benatti BB, y col. *Morphological changes and EGF expression in the granular convoluted tubule cells of submandibular glands of Trypanosoma cruzi infected rats.* Tissue Cell 40:293-8, 2008.
21. Reincke M, Arlt W, Heppner C, y col. *Neuroendocrine dysfunction in African trypanosomiasis. The role of cytokines.* Ann N Y Acad Sci 840:809-21, 1998.
22. Petzke F, Heppner C, Mbulamberi D, y col. *Hypogonadism in Rhodesian sleeping sickness: evidence for acute and chronic dysfunction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.* Fertil Steril 65:68-75, 1996.
23. Spratt JR, Morton RS, Kramer S, y col. *Increases in serum estrogen levels during major illness are caused by increased peripheral aromatization.* Am J Physiol Endocrinol Metab 291:631-8, 2006.
24. do Prado Jr JC, Leal M de P, Anselmo-Franci JA, y col. *Influence of female gonadal hormones on the parasitemia of female Calomys callosus infected with the "Y" strain of Trypanosoma cruzi.* Parasitol Res 84:100-5, 1998.
25. Schuster JP, Schaub GA. *Experimental Chagas disease: the influence of sex and psychoneuroimmunological factors.* Parasitol Res. 87: 994-1000, 2001.
26. Revelli S, Dávila H, Ferro M, y col. *Acute and chronic experimental Trypanosoma cruzi infection in the rat. Response to systemic treatment with recombinant rat interferon-gamma.* Microbiol Immunol. 39: 275-81, 1995.
27. Pérez AR, Roggero E, Nicora A, y col. *Thymus atrophy during Trypanosoma cruzi infection is caused by an immuno-endocrine imbalance.* Brain Behav Immun. 21:890-900, 2007.
28. Savino W, Villa-Verde DM, Mendes-da-Cruz DA, y col. *Cytokines and cell adhesion receptors in the regulation of immunity to Trypanosoma cruzi.* Cytokine Growth Factor Rev. 18:107-24, 2007.
29. Mucci J, Mocetti E, Leguizamón MS, y col. *A sexual dimorphism in intrathymic sialylation survey is revealed by the trans-sialidase from Trypanosoma cruzi.* J Immunol. 174:4545-50, 2005.
30. Chagas C. *Processos patogênicos da Tripanozomíase Americana.* Mem Inst Oswaldo Cruz 8:5-35, 1916.
31. Chagas C. *Tripanozomíase Americana. Forma aguda da moléstia.* Mem Inst Oswaldo Cruz 8:37-65, 1916.
32. Teixeira AR, Nascimento RJ, Sturm NR. *Evolution and pathology in chagas disease: a review.* Mem Inst Oswaldo Cruz. 101:463-491, 2006.
33. Cabrine-Santos M, dos Santos VM, de Lima MA, y col. *Genitourinary changes in hamsters infected and reinfected with Trypanosoma cruzi.* Mem Inst Oswaldo Cruz. 98:523-8, 2003.
34. Lenzi HL, Castelo-Branco MT, Pelajo-Machado M, y col. *Trypanosoma cruzi: compromise of reproductive system in acute murine infection.* Acta Trop. 71:117-29, 1998.
35. Correa-de-Santana E, Pinto-Mariz F, Savino W. *Immunoneuroendocrine interactions in Chagas disease.* Ann N Y Acad Sci. 1088:274-83, 2006.
36. Vacchina P, Valdéz RA, Gómez Y, y col. *Steroidogenic capacity of Trypanosoma cruzi trypomastigotes.* J Steroid Biochem Mol Biol. 111:282-6, 2008.
37. Jiménez J, Valdez RA, Romano MC. *Metabolism of steroid hormones by Taenia solium and Taenia crassiceps cysticerci.* J Steroid Biochem Mol Biol. 99:203-208, 2006.
38. Rocha A, Miguel OF, Barbosa HM, y col. *The pampiniform plexus in the chronic phase of human Chagas disease: histologic assessment.* Rev Soc Bras Med Trop. 33:413-6, 2000.