

# Hormonas y la susceptibilidad a las infecciones parasitarias

Claudia Cervantes Rebolledo, Julio César Carrero Sánchez

*Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, D.F. 04510. México*

Recibido Abril 25, 2008. Aceptado Julio 9, 2008

---

## HORMONES AND SUSCEPTIBILITY TO PARASITIC INFECTIONS

### Resumen

Observaciones recientes demuestran que el sistema endocrino del hospedero ejerce un papel preponderante en la adquisición, establecimiento y desenlace de la mayoría de las infecciones parasitarias. La forma como esto ocurre parece tener que ver, no solo con la interacción del sistema hormonal con los sistemas inmune y nervioso, lo que ha dado lugar a una nueva disciplina conocida como neuroinmunoendocrinología, sino también con la capacidad de las hormonas de ejercer efectos directos, de estimulación o inhibición, sobre los parásitos. En este sentido, se han descrito receptores de hormonas sobre muchas células del sistema inmune, así como en la membrana y citosol de varios parásitos, como *Taenia crassiceps*, por citar un ejemplo. Tal vez esta sea la razón de la diferencia de susceptibilidad a las infecciones entre machos y hembras (dimorfismo sexual) que se ha descrito tan ampliamente en la literatura. En la presente revisión, los autores abordan el tema de la influencia de las hormonas sobre el establecimiento de varias de las infecciones de interés médico, y en particular, sobre la susceptibilidad o resistencia a las mismas en base al género.

**PALABRAS CLAVE:** Hormonas, parásitos, respuesta inmune, machos, hembras, susceptibilidad.

### Abstract

*Recent publications have shown a main role for the host endocrine system on the acquisition, establishment and outcome of most parasitic infections. The way this occur could be related not only with the interaction of the hormonal system with the immune and nervous systems, a new discipline known as neuroimmunoendocrinology, but also with the ability of hormones to affect the parasites directly, stimulating or inhibiting them. Thus, hormone receptors on most of the immune system cells as well as in the surface and cytosol of several parasites have recently been described, including *Taenia crassiceps* as an example. Such findings could explain the differences of susceptibility to parasites between males and females (sexual dimorphisms) that have been well documented. In the present review, the authors approach the subject of hormonal influence on the establishment of several infections of medical interest, and in particular, on the susceptibility or resistance to them in base to the gender.*

**KEY WORDS:** *Hormones, parasites, immune response, male, female, susceptibility.*

---

### Introducción

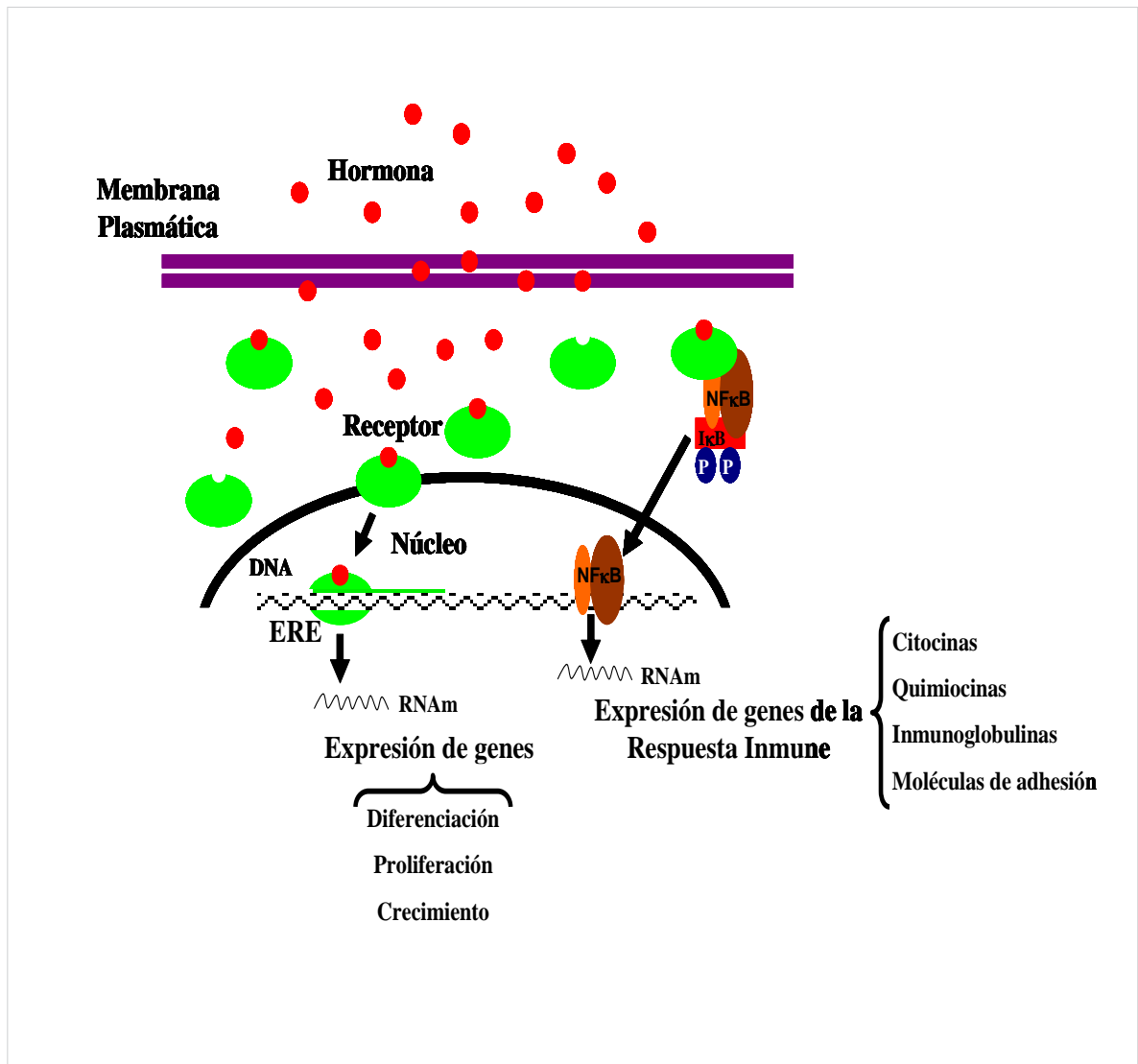
Las hormonas esteroideas ejercen sus efectos debido a sus estructuras químicas únicas capaces de reconocer receptores específicos en las células, a través de los cuales regularan una

variedad de funciones celulares y fisiológicas en los organismos, como la reproducción, la diferenciación sexual, el desarrollo, el crecimiento, el mantenimiento del ambiente interno, la regulación del metabolismo y suministro de nutrientes. Una sola hormona puede

afectar más de una función y cada función puede ser controlada por diversas hormonas (Fig. 1) (1).

Actualmente se conoce que las hormonas tiene la capacidad de afectar la respuesta inmune y en la literatura se ha descrito ampliamente la existencia de un dimorfismo inmunológico (2, 3). Por ejemplo, los machos generalmente exhiben

menor respuesta inmune que las hembras, principalmente en lo referente a la respuesta inmune humoral. Así, las células B de las hembras producen mayor cantidad de anticuerpos totales (IgM, IgG y IgA) y tienen mayor capacidad para montar respuestas de anticuerpos específicos cuando son retadas con antígenos (3). En roedores se han reportado diferencias en la



**Figura. 1** Mecanismos de acción de hormonas esteroides. Para ejercer su acción las hormonas esteroides se deben unir a receptores específicos en las células diana. Clásicamente, las hormonas se unen a receptores citoplasmáticos y el complejo hormona/receptor se transloca al núcleo fijándose a los elementos de respuesta a esteroides (ERE), induciendo la transcripción de genes que regulan una variedad de funciones celulares y fisiológicas en los organismos, como la reproducción, la diferenciación sexual, el desarrollo, el crecimiento, el mantenimiento del ambiente interno, la regulación del metabolismo y el suministro de nutrientes. Además de este mecanismo, se han descrito mecanismos alternativos de acción hormonal en los que el complejo hormona/receptor en el citosol interactúa con vías de señalización celular, incluyendo el factor de transcripción NFκB, induciendo la producción diferencial de moléculas de la respuesta inmune en las células de este sistema.

respuesta inmune mediada por células que involucra principalmente a las células T, en donde la respuesta linfoproliferativa a mitógenos, así como la intolerancia inmunológica a sustancias externas es mayor en hembras (4). De la misma forma, se sugiere que la capacidad de los subtipos de células Th (Th1 o Th2) para superar una infección es diferente en ambos sexos; las hembras exhiben una mayor producción de citocinas tipo Th2, como interleucina (IL)-4, IL-5, IL-6 y IL-10, que los machos (5, 6). Incluso, se ha propuesto que esta mayor capacidad de respuesta inmune puede ser la responsable de que en hembras de diferentes especies sea más fácil inducir una respuesta inmune contra antígenos propios que los machos, y que por lo tanto, sea más común que desarrollen enfermedades autoinmunes (7).

### **Interacción entre los sistemas inmune y endócrino**

La relación funcional bidireccional entre los sistemas inmune y endócrino ha sido demostrada recientemente. Así, se han identificado receptores funcionales para hormonas esteroideas en tejidos y células del sistema inmune (8, 9). Por ejemplo, en el citosol de células T CD8<sup>+</sup> circulantes y esplenocitos, se ha reconocido la presencia del receptor de estrógenos (10, 11), mientras el receptor de corticosterona, se ha evidenciado en células T circulantes, células B y macrófagos (12). En linfocitos, también se ha encontrado la expresión de receptores para otras hormonas como cortisol, hormona del crecimiento (GH), prolactina y melatonina. Por su parte, algunas células del sistema inmune son capaces de expresar hormonas. En linfocitos y monocitos de humano y roedores se ha identificado ARNm de diferentes hormonas neuroendocrinas, entre las que se incluyen la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona estimuladora de la tiroides (TSH), GH, prolactina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH) (13, 14).

Debido a lo anterior, recientemente se ha comenzado a considerar a las interacciones neuro-inmuno-endocrinas como un nuevo protagonista en la regulación de las infecciones, entre ellas las parasitarias. Un claro ejemplo son las hormonas derivadas de los ejes hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) e hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPG), que afectan la relación hospedero:parásito a través de sus efectos directos sobre el parásito inhibiendo o favoreciendo su proliferación, o a través de efectos indirectos modulando la respuesta inmune del hospedero (Tabla 1) (15).

### **Dimorfismo sexual en las infecciones parasitarias**

#### **Ganan las hembras**

##### *El caso Schistosoma*

Se ha observado que los machos de muchas especies son más susceptibles a las infecciones con diferentes parásitos que las hembras. La infección con el tremátodo *Schistosoma mansoni* en áreas endémicas es mayor en hombres que en mujeres (16), lo que pudiera ser atribuido a las diferencias en la cantidad de tiempo que pasan hombres y mujeres en el agua y, por lo tanto, en exposición a los caracoles (el hospedero intermediario), o diferencias en la composición de lípidos en la piel que pueden influenciar en la capacidad de los parásitos para penetrar y causar la infección (17). Sin embargo, otra hipótesis relacionada con la respuesta inmune del hospedero y susceptibilidad, es aquella que propone un aumento en la respuesta proinflamatoria tipo Th1 [factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , interferón (INF)- $\gamma$ ] concomitante con una disminución de la respuesta Th2 (IgE) en los hombres (16, 18, 19). Así, en humanos se ha encontrado que una elevada respuesta proinflamatoria contra *S. mansoni* está correlacionada con el desarrollo de la infección,

**Tabla 1. Efectos de hormonas esteroideas en parásitos**

Parásito	Hormona	Efecto
<i>Schistosoma mansoni</i>	Andrógenos	Aumenta la respuesta pro-inflamatoria (TNF- $\alpha$ e INF- $\gamma$ ) y disminuye la Th2 (IgE) en hombres [16, 18, 19, 20].
	Estrógenos y progestinas	Aumentan la producción de IL-10, TGF- $\beta$ y IgA en mujeres [18].
	Testosterona	Protege contra la infección en ratones [23].
	DHEA-S	Disminuye la infección en adolescentes [24]. Protege contra la esquistosomiasis murina [25].
	DHEA y Cortisol	Inhiben <i>in vitro</i> el crecimiento de todos los estadios larvales y del gusano adulto [15].
<i>Plasmodium spp.</i>	Testosterona	En ratones machos aumenta la mortalidad [27, 28]. En hembras adultas disminuye la producción de anticuerpos, la expresión de MHC II en células de bazo y la expresión de genes de respuesta a malaria en hígado [29, 30].
	DHEA-S	<i>In vitro</i> inhibe la proliferación [33]. En mujeres, niveles circulantes elevados correlaciona con baja parasitemia [34].
<i>Leishmania spp.</i>	Testosterona	Aumenta la infección en macrófagos de ratones y con ello la susceptibilidad [37].
	Estrógeno 17 $\beta$ -Estradiol	En ratones infectados favorece una respuesta Th1 [38] y un incremento en macrófagos de la producción de óxido nítrico, citocinas pro-inflamatorias y mortalidad de los parásitos [39].
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Testosterona	Aumenta los niveles de parasitemia en ratones hembras y machos [46].
	Estrogenos y progesterona	Disminuye la parasitosis en ratones [48].
	17 $\beta$ -Estradiol	<i>In vitro</i> , dosis suprafisiológicas reducen la proliferación de epimastigotes e induce la lisis de tripomastigotes [50].
	DHEA	Reduce la parasitemia en ratones, con escasos y pequeños nidos de amastigotes [51, 52]. Aumenta el número de macrófagos activados, la lisis de tripomastigotes mediada por anticuerpos y la producción de óxido nítrico, IL-2 y INF- $\gamma$ [52, 53].

**Tabla 1. Efectos de hormonas esteroideas en parásitos (continuación)**

Parásito	Hormona	Efecto
<i>Entamoeba histolytica</i>	Estrógenos	Protegen contra el desarrollo del AHA en hámsters [58]. En ratones C57BL/6, controlan el desarrollo de la infección hepática debido a una producción más temprana y elevada de INF- $\gamma$ [55]
	Progesterona	Favorece la migración de amibas del intestino al hígado en cobayos [59].
	Estradiol, Progesterona y Dihidrotestosterona	No afectaron la proliferación <i>in vitro</i> , excepto DHT a una concentración suprafisiológica [60].
	Cortisol	Estimula el crecimiento de trofozoítos y la síntesis de DNA a concentraciones suprafisiológicas <i>in vitro</i> [60].
	DHEA	Inhibe la proliferación de trofozoítos, la síntesis de DNA y la actividad de la enzima HMGCoA reductasa [60]. El tratamiento de hámsters exacerbó el desarrollo del AHA [60].
<i>Toxoplasma gondii</i>	Estrógenos	En ratones hembras favorecen una severa inflamación en cerebro que conduce a una mayor mortalidad [61].
	Andrógenos	En ratones machos induce un incremento en las concentraciones de TNF- $\alpha$ , IL-2 e INF- $\gamma$ [63].
<i>Taenia crassiceps</i>	Estrógenos	Favorecen en ratones una respuesta Th2, la cual permite el crecimiento y desarrollo del parásito [65]. <i>In vitro</i> , estimula su reproducción e infectividad [70].
	Andrógenos	Favorecen en ratones una repuesta Th1, la cual inhibe el crecimiento del parásito [66]. <i>In vitro</i> , inhiben su reproducción y reducen su motilidad e infectividad [70].

incluyendo la hepatoesplenomegalia (20). Por el contrario, la respuesta de células T reguladoras, con síntesis de IL-10 y factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$  que regulan negativamente la respuesta Th1, así como la producción de anticuerpos IgA específicos, los cuales están asociados a inmunidad contra futuras reinfecciones en *Schistosoma*, se encuentran incrementados en las mujeres y se correlacionan con resistencia a la infección (18).

Aunque la hormona(s) que median las diferencias entre sexos observadas en la infección por *S. mansoni* en humanos se desconocen, se ha propuesto que los estrógenos y progestinas podrían regular el aumento en la producción de IL-10, TGF- $\beta$  y IgA en mujeres (18). En contraste, en modelos murinos experimentales de infección con *S. mansoni*, las hembras son más susceptibles a la infección al desarrollar una respuesta inmune pro-inflamatoria aumentada en

comparación de los machos (21, 22). Además, la administración de testosterona en hembras protege, mientras que la castración de machos exacerba la cantidad de gusanos y mortalidad, sugiriendo que la testosterona está implicada en la susceptibilidad entre hembras y machos durante la infección temprana a *S. mansoni* (23). Las hormonas adrenales también parecen ejercer un papel importante en el establecimiento y patogénesis de la esquistosomiasis. Así, se ha observado la existencia de una relación entre la cantidad de deshidroepiandrosterona (DHEA) y de su forma sulfatada (DHEA-S), la cual es la forma circulante en sangre, y la intensidad de la infección con *S. mansoni*. El incremento en los niveles de DHEA-S en el suero de adolescentes (15-19 años) favorecen un declive en la progresión e intensidad de la infección (24). De igual forma, en la esquistosomiasis murina, DHEA-S ejerce un efecto protector, siendo incluso más efectivo que los propios antígenos candidatos a vacuna (25). Estudios *in vitro* revelan un efecto similar: DHEA y en menor medida el cortisol afectan el crecimiento de *S. mansoni* en todos sus estadios larvales y en el gusano adulto, aparentemente a través de la interrupción de rutas metabólicas esenciales para el parásito (15).

### *El caso Plasmodium*

La infección con el parásito protozoario *Plasmodium spp.* cursa con un pronunciado dimorfismo sexual en sus hospederos vertebrados. Aunque en humanos, la incidencia de la infección es generalmente similar entre sexos, se reporta que la intensidad de la infección es mayor en hombres que en mujeres (26). De igual manera, en estudios con roedores infectados con *Plasmodium spp.*, el índice de mortalidad es mayor en machos que en hembras, y se sugiere que, tal vez las diferencias inmunológicas entre sexos podrían estar involucradas. La castración de machos disminuye, mientras que la administración exógena de testosterona aumenta,

la mortalidad de ratones infectados con *P. chabaudi* y *P. berghei* (27, 28). En ratones hembras adultas la exposición a testosterona reduce la producción de anticuerpos y disminuye la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II en células de bazo, así como la expresión de genes de respuesta a malaria en hígado, sugiriendo que los efectos inmunomodulares de la testosterona favorecen el aumento en la susceptibilidad a la infección en machos (29, 30). Este efecto modulador de la testosterona podría afectar al sistema inmune a muchos niveles, pues la infección experimental con *Plasmodium spp.* de ratones *knockout* para IFN- $\gamma$  e IL-4 (unas de las principales citocinas de las respuestas Th1 y Th2, respectivamente), también mostró que la sobrevida es mayor en hembras que en machos (31). A pesar de que las diferencias entre sexos se mantiene en ausencia de IFN- $\gamma$ , la expresión diferencial de esta citocina pro-inflamatoria influenciada por los estrógenos, parece ser la responsable de la resistencia de las hembras en ratones C57BL/6. Machos intactos, así como las hembras gonadectomizadas, presentan mayor probabilidad de morir por la infección con *P. chabaudi* que las hembras intactas, exhibiendo una recuperación más lenta de la infección asociada con mayor pérdida de peso, hipotermia y anemia, además de la expresión reducida del gen de INF- $\gamma$ , y por consiguiente una disminución en la producción de dicha citocina durante el pico de parasitemia; de igual forma, también se observó una disminución en la producción de anticuerpos en la fase de recuperación de la infección en ambos grupos con respecto a las hembras intactas (32). Por otra parte, ensayos *in vitro* han demostrado que la DHEA-S inhibe la proliferación de *Plasmodium spp.* (33), lo que correlaciona con evidencias *in vivo* derivadas de un estudio realizado en Kenia en un área endémica para *P. falciparum*, en el que se encontró que altos niveles circulantes de DHEA-S en mujeres durante la pubertad coincidía con baja

parasitemia, sugiriendo un papel protector de esta hormona contra malaria (34).

#### *El caso Leishmania*

Como en los casos de *Schistosoma* y *Plasmodium*, estudios epidemiológicos de leishmaniasis revelan que los hombres presentan mayor incidencia de infecciones que las mujeres; en particular, en la leishmaniasis visceral causada por *L. donovani*, los niños prepúberes desarrollan más la enfermedad que las niñas (35, 36). De la misma forma, la infección experimental en ratones revela que en general los machos son más susceptibles que las hembras y la castración de machos reduce, mientras que la administración de testosterona a hembras aumenta, la susceptibilidad a *L. major* (37). La misma tendencia se ha observado en la infección con *L. mexicana*, en la que se sugiere además que la resistencia de las hembras podría ser mediada por el efecto de los estrógenos en la síntesis de INF- $\gamma$  y la producción de una respuesta Th1 (38), como se describió en *Plasmodium*. Aunque se desconoce la fuente del INF- $\gamma$  inducido por los estrógenos, es posible que éste se derive de células de la respuesta inflamatoria temprana, como las células NK. Por su parte, un estudio con macrófagos derivados de ratones machos y hembras de la misma cepa de ratón, DBA/2, e infectados con *L. mexicana*, demostró que el tratamiento de estas células con  $17\beta$ -estradiol resulta en un incremento en la producción de óxido nítrico (NO) acompañado de un incremento en la mortalidad de los parásitos, sin expresión de citocinas pro-inflamatorias, sugiriendo que el estradiol puede incrementar la actividad leishmanicida en macrófagos a través de la inducción en la producción de NO (39). Otro estudio in vitro, realizado con macrófagos infectados con *L. donovani* y tratados con testosterona, mostró un incremento en el número inicial de macrófagos infectados con respecto a macrófagos no tratados (40). Además, la testosterona disminuyó la apoptosis en los

macrófagos infectados, acompañado con un incremento en la expresión de Fas, FasL y caspasa-8 (41, 42). Estos efectos observados por testosterona son asociados a la unión de la hormona a sitios específicos en la superficie celular de macrófagos (42).

#### *El caso Trypanosoma*

Al igual que los anteriores, la evidencia indirecta en infecciones con *Trypanosoma cruzi* sugiere una tendencia a una menor severidad y frecuencia de las lesiones en mujeres que en hombres (43, 44). Esto concuerda con estudios realizados en diversos modelos animales que demuestran que las hembras tienden a ser más resistentes que los machos a la infección (45, 46). Se ha sugerido que esta resistencia podría deberse a un incremento en la producción de anticuerpos específicos contra *T. cruzi*, o por una modulación de la respuesta inmune a través de la producción de citocinas como INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 y IL-2 (47). La gonadectomía en machos de *Calomys callous*, antes de la infección con el aislado Y de *T. cruzi*, induce una disminución en los niveles de parasitemia, mientras que la reconstitución hormonal con testosterona revierte este efecto (46). En contraste, la gonadectomía de hembras de la misma especie de roedor, conduce a un aumento en la parasitemia comparado con los animales intactos y la reconstitución con estrógenos y progesterona induce una lenta disminución en los niveles de parasitemia hasta acercarse a los niveles de los animales intactos (48). Además, los machos gonadectomizados infectados exhiben un aumento en la respuesta inmune, con una mayor proliferación de esplenocitos y altas concentraciones de NO en comparación con las hembras gonadectomizadas, indicando que las hormonas gonadales participan en la modulación de la magnitud de la respuesta inmune durante la fase aguda de la infección por *T. cruzi* (49). In vitro, se ha observado que dosis suprafisiológicas de estradiol reducen la proliferación de

epimastigotes e inducen la lisis de trypomastigotes (50). Al igual que las hormonas gonadales, las hormonas adrenales parecen desempeñar un papel importante en la protección contra *Trypanosoma*. En ratones, la administración subcutánea de DHEA resulta en una reducción significativa de parásitos en sangre durante el pico de parasitemia, mientras en tejidos de ratas son observados escasos y pequeños nidos de amastigotes con poco infiltrado inflamatorio (51, 52). El efecto del tratamiento con DHEA parece ser debido a una función inmunoreguladora durante el curso de la infección por *T. cruzi*, ya que induce atrofia tímica, un aumento en el número de macrófagos activados y un incremento en la lisis de parásitos mediada por anticuerpos, además de un aumento en la producción de NO, IL-2 y INF- $\gamma$  (52, 53).

#### *El caso Entamoeba*

Aunque no se cuenta con mucha información, en las infecciones por *Entamoeba histolytica* existen datos epidemiológicos del absceso hepático amibiano (AHA) que sugieren una posible influencia del factor hormonal en esta infección extraintestinal. Así, el AHA es más común en adultos que en niños y dentro de los adultos se presenta cuatro veces más en hombres que en mujeres, incluso en áreas endémicas donde ambos géneros están igualmente expuestos (54). Sin embargo, no se cuenta con antecedentes de un posible dimorfismo sexual en la infección por *E. histolytica* en ningún modelo experimental, salvo un reporte reciente de AHA en ratones C57BL/6, donde también las hembras controlaron más rápidamente la infección que los machos, y esta rápida recuperación la asociaron con un incremento en la producción de INF- $\gamma$  y de otras citocinas pro-inflamatorias (55). Sin embargo, estos resultados son contradictorios ya que existen observaciones que sugieren la participación de la respuesta inmune celular inflamatoria en el daño tisular asociado a la invasión hepática por la amiba (56, 57). La clave

en este caso podría estar en las hormonas femeninas, pues existe un reporte, aunque muy antiguo, en el que se encontró que los estrógenos pueden conferir protección contra el desarrollo del AHA en hámsters cuando son administrados días antes de la inoculación de trofozoítos virulentos (58). Otro informe sugiere que la progesterona puede favorecer la migración de amibas del intestino al hígado en cobayos infectados (59). En nuestro grupo, evidencias recientes demuestran que la gonadectomía de hámsters machos y hembras reduce de manera drástica, principalmente en machos, la susceptibilidad al AHA y que dicha protección se asocia a la ausencia de un proceso inflamatorio en el hígado concomitante con el desarrollo de una respuesta reguladora mediada por TGF- $\beta$  e IL-10 (en prensa). Estos datos sugieren un posible efecto de las hormonas sexuales, principalmente de los andrógenos, en la modulación de la respuesta inmunológica, y a través de la misma de la infección amibiana.

In vitro, el tratamiento de cultivos con concentraciones variables de 17  $\beta$ -estradiol, progesterona y deshidrotestosterona, no afectó la proliferación ni viabilidad de los trofozoítos, sugiriendo que a diferencia de otros parásitos protozoarios, las hormonas sexuales no ejercen ningún efecto directo sobre la amiba (60). En contraste, las hormonas adrenales DHEA y cortisol, afectaron la proliferación y viabilidad de los trofozoítos de una manera dosis-dependiente. Así, DHEA inhibió marcadamente la proliferación y la síntesis de ADN, incluso a dosis fisiológicas, mientras cortisol las estimuló a altas dosis. La lisis de trofozoítos inducida por DHEA parece ser el resultado de la inhibición en los trofozoítos de la reductasa de la hidroximetilglutaril coenzima A, enzima limitante de la síntesis de colesterol, componente imprescindible de la membrana celular (60). Sin embargo, in vivo DHEA exacerbó el desarrollo de AHA en hámsters, sugiriendo que el efecto estimulador de la DHEA sobre la respuesta inmune celular contribuye al daño hepático, enmascarando su efecto anti-amibiano (60).



## Ganan los machos

*Toxoplasma gondii* y *Taenia crassiceps* son de los pocos parásitos en cuyas infecciones las hembras son más susceptibles que los machos. En ratones infectados con *T. gondii*, las hembras desarrollan una severa inflamación en el cerebro y mueren antes que los machos (61). Igualmente, la ovariectomía reduce, mientras que la administración de estradiol exacerba, el desarrollo de quistes en tejido (62). Durante la infección en ratones machos se observa un incremento en las concentraciones de TNF- $\alpha$ , IL-12 e INF- $\gamma$  (63). Aunque, en adultos sanos la infección es asintomática, en individuos inmunocomprometidos con SIDA la encefalitis inducida por *T. gondii* prevalece más en mujeres que en hombres (64).

En la infección experimental de ratones con cisticercos de *T. crassiceps*, las hembras son más susceptibles a la infección que los machos, aunque después de algunos meses de infección los cisticercos se encuentran masivamente en ambos sexos (65). Hoy se conoce que la susceptibilidad de las hembras a esta infección es debida al nivel de estrógenos circulantes en suero que favorecen un aumento de la respuesta Th2, la cual es ineficiente para limitar el crecimiento del parásito. Así, la gonadectomía tiende a equilibrar la susceptibilidad entre los dos géneros, al disminuir en mayor medida la carga parasitaria en hembras que en machos, efectos que son revertidos por la administración de estradiol y testosterona, respectivamente [65]. La gonadectomía es asociada con una reducción de los niveles de IL-2 e INF- $\gamma$ , la cual es restablecida por la administración de andrógenos (66).

Es interesante mencionar que, la infección con *T. crassiceps* induce por si sola procesos de desandrogenización y estrogenización (67), es decir, ocurre un proceso de feminización en los machos que podría favorecer la implantación de los parásitos. Estos procesos también están

asociados con daño en el tejido del sistema reproductor del macho (68) y con cambios en los niveles del ARNm de enzimas involucradas en el metabolismo normal de esteroides (69). Estos estudios en animales experimentales, correlacionan con ensayos *in vitro* en los que se ha observado que la exposición del cisticercos a 17  $\beta$ -estradiol y progesterona estimula su reproducción e infectividad, mientras que el tratamiento con testosterona y deshidrotestosterona ejercen el efecto opuesto (70).

En este parásito, también se han podido amplificar secuencias correspondientes a receptores para esteroides sexuales, entre las que se encuentran el receptor de estrógenos (isoformas  $\alpha$  y  $\beta$ ) y el receptor de andrógenos, sugiriendo que en *T. crassiceps* los esteroides sexuales actúan directamente en la reproducción del parásito por unión a un receptor de esteroides sexuales específico y clásico (70). Al igual que con *T. crassiceps*, ensayos *in vitro* con *Trichomonas vaginalis* mostraron que el tratamiento con 17- $\alpha$  y estradiol estimula su crecimiento, mientras que la progesterona y la testosterona lo inhiben (71).

## Conclusiones

De todos los datos señalados anteriormente se desprende evidencia suficiente para aseverar que las hormonas son un factor determinante en la adquisición, desarrollo y desenlace de las infecciones parasitarias, y que hasta ahora, las hembras y los estrógenos sobresalen sobre los machos y la testosterona, en su capacidad de controlar la mayoría de dichas infecciones. Sin embargo, factores como la edad, el fondo genético, el grado de exposición y las emociones, no pueden ser dejados de lado, y deben de tomarse en cuenta para definir el grado de susceptibilidad de cada caso en particular. La dilucidación de los mecanismos moleculares por los cuales las hormonas participan en el control o susceptibilidad a las infecciones, incluyendo las interacciones del sistema endócrino con otros

sistemas como el inmune y el nervioso, y la propia acción directa de las hormonas sobre el parásito, permitirá determinar posibles blancos para el desarrollo de nuevas drogas más efectivas, como análogos de las hormonas, o estrategias de control de aquellas hormonas y de la respuesta inmune asociadas a la protección. Igualmente interesante resulta la oportunidad de desentrañar las complejas redes de interacción entre hospedero y parásito que repercuten en el desenlace de las infecciones parasitarias en el humano.

**Correspondencia:** Dr. Julio César Carrero Sánchez, e-mail: carrero@servidor.unam.mx

## Referencias

1. Escobedo, G., Roberts, C.W., Carrero, J.C., Morales-Montor, J. 2005. Parasite regulation by host hormones: an old mechanism of host exploitation?. *Trends Parasitol.* 21:588-593.
2. Schuurs, A.H., Verheul, H.A. 1990. Effects of gender and sex steroids on the immune response. *J. Steroid Biochem.* 35:157-172.
3. Verthelyi D. 2001. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int. Immunopharmacol.* 1:983-993.
4. Krzych, U., Strausser, H.R., Bressler, J.P., Golstein, A.L. 1981. Effects of sex hormones on some T and B cell functions, evidenced by differential immune expression between male and female mice and cyclic pattern of immune responsiveness during the estrous cycle in female mice. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1:73-77.
5. Bijlsma, J.W.J., Cutolo, M., Masi, A.T., Chikanza, I.C. 1999. The neuroendocrine immune basis of rheumatic diseases. *Trends Immunol.* 20:298-301.
6. Klein, S.L. 2000. Hormones and mating system affect sex and species differences in immune function among vertebrates. *Behav. Processes* 51:149-166.
7. Olsen, N.J., Kovacs, W.J. 1996. Gonadal steroids and immunity. *Endocr. Rev.* 17:369-384.
8. Kawashima, I., Seiki, K., Sakabe, K., et al. 1992. Localization of estrogen receptors and estrogen receptor-mRNA in female mouse thymus. *Thymus* 20: 115-121.
9. Cutolo, M., Accardo, S., Villaggio, B., et al. 1996. Androgen and estrogen receptors are present in primary cultures of human synovial macrophages. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 81:820-827.
10. Cohen, J.H.M., Danel, L., Cordier, G., et al. 1983. Sex steroid receptors in peripheral T cells: absence of androgen receptors and restriction of estrogen receptors to OKT8-positive cells. *J. Immunol.* 131:2767-2771.
11. Danel, L., Sovweine, G., Monier, J.C., Saez, S. 1983. Specific estrogen binding sites on human lymphoid cells and thymic cells. *J. Steroid Biochem.* 18:559-563.
12. Roberts, C.W., Walker, W., Alexander, J. 2001. Sex-associated hormones and immunity to protozoan parasites. *Clin. Microbiol. Rev.* 14:476-488.
13. Blalok, J.E. 1994. Shared ligands and receptors as a molecular mechanism for communication between the immune and endocrine systems. *Ann. N.Y. Acad. Sic.* 741:292-298.
14. Petrovsky, N. 2001. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol. Cell Biol.* 79:350-357.
15. Morales-Montor, J., Mohamed, F., Ghaleb, A., et al. 2001. *In vitro* effects of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) hormones on *Schistosoma mansoni*. *J. Parasitol.* 87:1132-1139.
16. Webster, M., Libranda-Ramirez, B.D., Aligui, G.D., et al. 1997. The influence of sex and age on antibody isotype responses to *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma japonicum* in human populations in Kenya and the Philippines. *Parasitology* 114:383-393.
17. Shiff, C.J., Cmelik, S.H., Ley, H.E., Kriel, R.L. 1972. The influence of human skin lipids on the cercarial penetration responses of *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni*. *J. Parasitol.* 58:476-480.
18. Remoue, F., To Van, D., Schacht, A.M., et al. 2001. Gender-dependent specific immune response during chronic human *Schistosomiasis haematobia*. *Clin. Exp. Immunol.* 124:62-68.
19. Naus, C.W., Booth, M., Jones, F.M. 2003. The relationship between age, sex, egg-count and specific antibody responses against *Schistosoma mansoni* antigens in a Ugandan fishing community. *Trop. Med. Int. Health* 8:561-568.
20. Mwatha, J.K., Kimani, G., Kamau, T., et al. 1998. High levels of TNF, soluble TNF receptors, soluble ICAM-1, and IFN-gamma, but low levels of IL-5, are associated with hepatosplenic disease in human schistosomiasis mansoni. *J. Immunol.* 160:1992-1999.
21. Eloi-Santos, S., Olsen, N.J., Correa-Oliveira, R., Colley, D.G. 1992. *Schistosoma mansoni*: mortality, pathophysiology, and susceptibility differences in male and female mice. *Exp. Parasitol.* 75:168-175.
22. Boissier, J., Chlichlia, K., Digon, Y., et al. 2003. Preliminary study on sex-related inflammatory reactions in mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Parasitol. Res.* 91:144-150.

23. Nakazawa, M., Fantappie, M.R., Freeman, G.L. Jr., et al. 1997. *Schistosoma mansoni*: susceptibility differences between male and female mice can be mediated by testosterone during early infection. *Exp. Parasitol.* 85:233-240.
24. Abebe, F., Birkeland, K.I., Gaarder, P.I., et al. 2003. The relationships between dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), the intensity of *Schistosoma mansoni* infection and parasite-specific antibody responses. A cross-sectional study in residents of endemic communities in north-east Ethiopia. *APMIS* 111:319-328.
25. Fallon, P.G., Richardson, E.J., Jones, F.M., Dunne, D.W. 1998. Dehydroepiandrosterone sulfate treatment of mice modulates infection with *Schistosoma mansoni*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 5:251-253.
26. Landgraf, B., Kollaritsch, H., Wiedermann, G., Wernsdorfer, W.H. 1994. Parasite density of *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian schoolchildren: evidence for influence of sex hormones?. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 88:73-74.
27. Wunderlich, F., Marinovski, P., Benten, W.P., et al. 1991. Testosterone and other gonadal factor(s) restrict the efficacy of genes controlling resistance to *Plasmodium chabaudi* malaria. *Parasite Immunol.* 13:357-367.
28. Kamis, A.B., Ibrahim, J.B. 1989. Effects of testosterone on blood leukocytes in *Plasmodium berghei*-infected mice. *Parasitol. Res.* 75:611-613.
29. Benten, W.P., Ulrich, P., Kuhn-Velten, W.N., et al. 1997. Testosterone-induced susceptibility to *Plasmodium chabaudi* malaria: persistence after withdrawal of testosterone. *J. Endocrinol.* 153:275-281.
30. Krücken, J., Dkhil, M.A. Braun, J.V. et al. 2005. Testosterone suppresses protective responses of the liver to blood-stage malaria. *Infect. Immun.* 73:436-443.
31. Zhang, Z., Chen, L., Saito, S., et al. 2000. Possible modulation by male sex hormone of Th1/Th2 function in protection against *Plasmodium chabaudi chabaudi* AS infection in mice. *Exp. Parasitol.* 96:121-129.
32. Cernetich, A., Garver, L.S., Jedlicka, A.E., et al. 2006. Involvement of gonadal steroids and gamma interferon in sex differences in response to blood-stage malaria infection. *Infect. Immun.* 74:3190-3203.
33. Ayi, K., Giribaldi, G., Skorokhod, A., et al. 2002. 16 $\alpha$ -bromoepiandrosterone, an antimalarial analogue of the hormone dehydroepiandrosterone, enhances phagocytosis of ring stage parasitized erythrocytes: a novel mechanism for antimalarial activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:3180-3184.
34. Leenstra, T., ter Kuile, F.O., Kariuki, S.K., et al. 2003. Dehydroepiandrosterone sulfate levels associated with decreased malaria parasite density and increased hemoglobin concentration in pubertal girls from western Kenya. *J. Infect. Dis.* 188:297-304.
35. Weigle, K.A., Santrich, C., Martinez, F., et al. 1993. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Colombia: environmental and behavioral risk factors for infection, clinical manifestations, and pathogenicity. *J. Infect. Dis.* 168:709-714.
36. Shiddo, S.A., Aden Mohamed, A., Akuffo, H.O., et al. 1995. Visceral leishmaniasis in Somalia: prevalence of markers of infection and disease manifestations in a village in an endemic area. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89:361-365.
37. Mock, B.A., Nacy, C.A. 1988. Hormonal modulation of sex differences in resistance to *Leishmania major* systemic infections. *Infect. Immun.* 56:3316-3319.
38. Satoskar, A., Al-Quassi, H.H., Alexander, J. 1998. Sex-determined resistance against *Leishmania mexicana* is associated with the preferential induction of a Th1-like response and IFN-gamma production by female but not male DBA/2 mice. *Immunol. Cell Biol.* 76:159-166.
39. Lezama-Dávila, C.M., Isaac-Márquez, A.P., Barbi, J., et al. 2007. 17 Beta-estradiol increases *Leishmania mexicana* killing in macrophages from DBA/2 mice by enhancing production of nitric oxide but not pro-inflammatory cytokines. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 76:1125-1127.
40. Zhang, H., Zhao, J., Wang, P., Qiao, Z. 2001. Effect of testosterone on *Leishmania donovani* infection of macrophages. *Parasitol. Res.* 87:674-676.
41. Qiao, Z., Guo, Z., Yin, G., et al. 1999. Testosterone inhibits apoptosis of *Leishmania donovani*-infected macrophages. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* 17:21-24.
42. Liu, L., Benten, W.P., Wang, L., et al. 2005. Modulation of *Leishmania donovani* infection and cell viability by testosterone in bone marrow-derived macrophages: signaling via surface binding sites. *Steroids* 70:604-614.
43. Mota, E.A., Guimaraes, A.C., Santana, O., et al. 1990. A nine year prospective study of Chagas disease in a defined rural population in northeast Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 42:429-440.
44. Castro, C., Macedo, V., Rezende, J.M., Prata, A. 1994. Longitudinal radiologic study of esophagus, in an endemic area of Chagas disease, in a period of 13 years. *Rev. Soc. Bras. Soc. Med. Trop.* 27:227-233.
45. Araujo-Jorge, T.C., Lage, M.J.F., Rivera, M.T., et al. 1992. *Trypanosoma cruzi*: enhance a-macroglobulin levels correlate to resistance of BALB/cj mice to acute infection. *Parasitol. Res.* 78:215-221.
46. Prado, J.C. Jr., Levy, A.M., Leal, M.P., et al. 1999. Influence of male gonadal hormones on the parasitaemia and humoral response of male *Calomys callosus* infected with the Y strain of *Trypanosoma cruzi*.

- Parasitol. Res. 85:826-829.
47. Krettli, A.U., Brener, Z. 1976. Protective effects of specific antibodies in *Trypanosoma cruzi* infections. J. Immunol. 116:755-760.
  48. do Prado Júnior, J.C., Leal Mde, P., Anselmo-Franci, J.A., et al. 1998. Influence of female gonadal hormones on the parasitemia of female *Calomys callosus* infected with the «Y» strain of *Trypanosoma cruzi*. Parasitol. Res. 84:100-105.
  49. D'Ambrósio Fernandes, R., Caetano, L.C., dos Santos, C.D., et al. 2008. Alterations triggered by steroid gonadal hormones in triglycerides and the cellular immune response of *Calomys callosus* infected with the Y strain of *Trypanosoma cruzi*. Vet. Parasitol. 152:21-27.
  50. de Souza, E.M., Rivera, M.T., Araujo-Jorge, T.C., de Castro, S.L. 2001. Modulation induced by estradiol in the acute phase of *Trypanosoma cruzi* infection in mice. Parasitol. Res. 87:513-520.
  51. dos Santos, C.D., Toldo, M.P., do Prado Júnior, J.C. 2005. *Trypanosoma cruzi*: the effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment during experimental infection. Acta Trop. 95:109-115.
  52. Santos, C.D., Toldo, M.P., Levy, A.M., et al. 2007. Dehydroepiandrosterone affects *Trypanosoma cruzi* tissue parasite burdens in rats. Acta Trop. 102:143-150.
  53. Santos, C.D., Toldo, M.P., Santello, F.H., et al. 2008. Dehydroepiandrosterone increases resistance to experimental infection by *Trypanosoma cruzi*. Vet. Parasitol. (en prensa).
  54. Hughes, M.A., Petri, W.A. Jr. 2000. Amebic liver abscess. Infect. Dis. Clin. North Am. 14:565-582.
  55. Lotter, H., Jacobs, T., Gaworski, I., Tannich, E. 2006. Sexual dimorphism in the control of amebic liver abscess in a mouse model of disease. Infect. Immun. 74:118-124.
  56. Olivos-García, A., Carrero, J.C., Ramos, E., et al. 2007. Late experimental amebic liver abscess in hamster is inhibited by cyclosporine and N-acetylcysteine. Exp. Mol. Pathol. 82:310-315.
  57. Olivos-García, A., Nequiz-Avendaño, M., Tello, E., et al. 2004. Inflammation, complement, ischemia and amoebic survival in acute experimental amoebic liver abscesses in hamsters. Exp. Mol. Pathol. 77:66-71.
  58. González, M.F., Tanimoto, W.M., Vázquez, S.J.A., et al. 1972. Efecto de los estrógenos en hámsteres con amibiasis en el hígado. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 3 (supl.2):335-341.
  59. Gil, J.N., Ganguly, K.N., Majan, R.C., et al. 1983. Progesterone-induced liver abscess in guinea-pigs- a new model. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 77:53-58.
  60. Carrero, J.C., Cervantes, C., Moreno-Mendoza, N., et al. 2006. Dehydroepiandrosterone decreases while cortisol increases in vitro growth and viability of *Entamoeba histolytica*. Microbes Infect. 8:323-331.
  61. Pung, O.J., Luster, M.I. 1986. *Toxoplasma gondii*: decreased resistance to infection in mice due to estrogen. Exp. Parasitol. 61:48-56.
  62. Liesenfeld, O., Nguyen, T.A., Pharke, C., Suzuki, Y. 2001. Importance of gender and sex hormones in regulation of susceptibility of the small intestine to peroral infection with *Toxoplasma gondii* tissue cysts. J. Parasitol. 87:1491-1493.
  63. Roberts, C.W., Cruickshank, S.M., Alexander, J. 1995. Sex-determined resistance to *Toxoplasma gondii* is associated with temporal differences in cytokine production. Infect. Immun. 63:2549-2555.
  64. Phillips, A.N., Antunes, F., Stergious, G., et al. 1994. A sex comparison of rates of new AIDS-defining disease and death in 2554 AIDS cases. AIDS in Europe Study Group. AIDS in Europe Study Group. AIDS 8:831-835.
  65. Huerta, L., Terrazas, L.I., Scitutto, E., Larralde, C. 1992. Immunological mediation of gonadal effects on experimental murine cysticercosis caused by *Taenia crassiceps* metacestodes. J. Parasitol. 78:471-476.
  66. Morales-Montor, J., Baig, S., Hallal-Calleros, C., Damian, R.T. 2002. *Taenia crassiceps*: androgen reconstitution of the host leads to protection during cysticercosis. Exp. Parasitol. 100:209-216.
  67. Larralde, C., Morales, J., Terrazas, I., et al. 1995. Sex hormone changes induced by the parasite lead to feminization of the male host in murine *Taenia crassiceps* cysticercosis. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 52:575-580.
  68. Morales-Montor, J., Gamboa-Domínguez, A., Rodríguez-Dorantes, M., Cerbón, M.A. 1999. Tissue damage in the male murine reproductive system during experimental *Taenia crassiceps* cysticercosis. J. Parasitol. 85:887-890.
  69. Morales-Montor, J., Rodríguez-Dorantes, M., Cerbón, M.A. 1999. Modified expression of steroid 5 alpha-reductase as well as aromatase, but not cholesterol side-chain cleavage enzyme, in the reproductive system of male mice during (*Taenia crassiceps*) cysticercosis. Parasitol. Res. 85:393-398.
  70. Escobedo, G., Larralde, C., Chavarria, A., et al. 2004. Molecular mechanisms involved in the differential effects of sex steroids on the reproduction and infectivity of *Taenia crassiceps*. J. Parasitol. 90:1235-1244.
  71. Martinotti, M.G., Savoia, D. 1985. Effect of some steroid hormones on the growth of *Trichomonas vaginalis*. G. Batteriol. Virol. Immunol. 78:52-59.