

# Biología de la reproducción:



Estrella del Mar Castillo López  
Ubaldo Quiróz López

Una pasión presente, desde el Cono Sur hasta Norteamérica

*BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN. Una pasión presente,  
desde el Cono sur hasta Norteamérica*

**Estrella del Mar Castillo López y Ubaldo Quiróz López**  
*Autores*

**Jesús Iglesias Castelán**  
*Corrección de estilo*

**Karla Rodríguez Rosas**  
*Diseño editorial y de portada*

*Primera edición, México, 2024*

**Sergio Salomón Céspedes Peregrina**  
*Gobernador Constitucional del Estado de Puebla*

**Javier Aquino Limón**  
*Secretario de Gobernación del Estado de Puebla*

**Gabriela Bonilla Parada**  
*Presidenta del Sistema Estatal para el  
Desarrollo Integral de la Familia*

**Charbel Jorge Estefan Chidiac**  
*Secretario de Educación del Estado de Puebla*

**Edgar Valentín Garmendia de los Santos**  
*Presidente de la Junta de Gobierno y Coordinación Política del  
H. Congreso del Estado Libre y Soberano de Puebla*

**María Belinda Aguilar Díaz**  
*Presidenta del Tribunal Superior de Justicia del Estado de Puebla*

**Victoriano Gabriel Covarrubias Salvatori**  
*Director General del Consejo de Ciencia y Tecnología  
del Estado de Puebla*

**Luis Gerardo Aguirre Rodríguez**  
*Editor Jefe del Área de Publicaciones*

**María Ixel Hernández Hernández**  
*Editora del Área de Publicaciones*

*Publicado por el Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla  
(CONCYTEP)  
B Poniente de La 16 de Sept. 4511,  
Col. Huexotitla, 72534. Puebla, Pue.*

**ISBN: 978-607-8963-42-3**

**CÓDIGO IDENTIFICADOR CONCYTEP: C-L-2024-04-51**

*La información contenida en este documento puede ser reproducida total  
o parcialmente por cualquier medio, indicando los créditos  
y las fuentes de origen respectivas.*

RESUMEN.....	1
PRESENTACIÓN.....	2
Cómo, cuánto, cuándo... la compleja trama de la nutrición durante el desarrollo embrionario .....	4
La placenta como mediador de la salud humana.....	9
ARN pequeños circulantes: potenciales marcadores de la salud materno-fetal y programación del desarrollo.....	15
Cómo el estrés puede impactar la salud del ovario.....	21
Factor inhibitorio de leucemia: ¿ovulación y/o implantación? .....	25
Tejido adiposo materno: una fábrica de moléculas importantes para el cerebro del bebé .....	30
Mecanismos de programación fetal: El arte de predecir el peso al nacer .....	35
Alteraciones de la respuesta inmune adaptativa en infantes expuestos a VIH.....	39
Superovocitos para técnicas de reproducción asistida .....	44
Químicos en la producción y manejo de alimentos: comer o reproducirse .....	48
Criopreservación de espermatozoides de <i>Coturnix coturnix</i> por medio de vitrificación rápida.....	54
El hipocampo, un neuroregulador de las funciones reproductivas.....	59
Los nervios sensibles al picor de los chiles podrían regular el crecimiento y división de células testiculares .....	63
La importancia del ADN espermático en el éxito reproductivo .....	68
Participación de la kisspeptina ovárica en el envejecimiento ovárico y su relación con la inervación simpática del ovario .....	73
Heparina ¿puede beneficiar a la maduración <i>in vitro</i> de ovocitos de ratas obesas?.....	77

# CONTENIDO

# CONTENIDO

Evidencia de la restricción del crecimiento intrauterino por la obesidad materna en roedores .....	81
Inmuno protección mediada por la lactancia: transferencia de inmunoglobulinas, linfocitos y bacterias .....	86
Desafiando enigmas: hongos, reproducción y cáncer prostático, un trayecto científico .....	92
El clembuterol: ¿Un riesgo latente para la fertilidad? .....	96
CONCLUSIÓN .....	101
SEMBLANZAS.....	102

**E**l libro *Biología de la reproducción: “Una pasión presente, desde el Cono Sur hasta Norteamérica”* recopila en su gran mayoría investigaciones presentadas en el “XXXIV Meeting Chilean Society of Reproduction and Development”, elaborado por una estudiante y un investigador del área de las ciencias biológicas en colaboración con el Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla (CONCYTEP).

La importancia de este libro recopilatorio radica en la diversidad de artículos realizados en el campo de la biología de la reproducción que abarca todas sus áreas o aristas. En sus páginas se encontrará una gran cantidad de trabajos que exploran la biología reproductiva desde diferentes niveles de organización y etapas de la vida, por ejemplo, desde el área molecular hasta los primeros pasos de la vida intrauterina.

Las autoras y los autores de estos trabajos presentan sus resultados y descubrimientos en diferentes áreas, como la obesidad materno-infantil, estrés, cáncer, alimentación, contaminantes, entre otros temas. Sin duda alguna, las y los lectores visualizarán la diversidad de áreas de la biología de la reproducción. Quizás también permita contribuir a que las y los jóvenes encuentren un camino por la ciencia reproductiva, para que lleguen al éxito y, por qué no, a encontrar la felicidad.

## PRESENTACIÓN

**E**ste libro está pensado para abrir la puerta a la curiosidad, para despertar el interés por la ciencia a través de un viaje por diferentes pasajes de la biología, enfocados en un proceso tan interesante como trascendental, para todas las especies: la reproducción. Si bien el libro está dirigido a estudiantes de bachillerato y de licenciatura de las áreas naturales y de la salud, también trata de cautivar a cualquier mente ávida de conocimientos, con necesidad de saber las respuestas a muchas preguntas, provocando su cuestionamiento, para que incluso pueda plantear nuevas interrogantes.

En ese sentido, este libro es muy provocador, para que las y los lectores se adentren en un viaje, iniciando desde el majestuoso Cono Sur con historias escritas por personas jóvenes que, en un momento de su vida, se atrevieron a dar los primeros pasos en el sendero de la ciencia, a caminar en él, a tropezar y levantarse una y otra vez, sin que nada ni nadie los detuviera, con la mente bien clara y decidida para encontrar las respuestas a las preguntas que fueron surgiendo durante el viaje, como gotas de agua, que caen poco a poco, pero que presagian una inminente lluvia. Esa lluvia de nuevas interrogantes, condensadas en las gotas de agua, al precipitarse fecunda los nuevos caminos, convirtiendo el destino en una utopía y el andar en una forma de vida.

Las autoras y los autores participantes de este libro que se dieron cita en la ciudad de Valdivia en Chile, durante días de una intensa lluvia y bajas temperaturas, estarán de acuerdo que no podría ser de otra manera nuestra analogía. Ellas y ellos participaron en el “XXXIV Meeting Chilean Society of Reproduction

and Development”, que conjuntó a investigadores del Cono Sur y de Norteamérica del 6 al 9 de septiembre de 2023. Este evento permitiría gestar un libro de relatos de biología de la reproducción.

Estos relatos tienen el propósito de mostrar un panorama general de avances en los diferentes niveles en que se estudia el proceso de la reproducción. Quienes lean este libro corren el riesgo de quedar atrapados en este maravilloso y apasionante mundo. Además, encontrarán entre líneas de los diversos trabajos el motor que los impulsa a trabajar incansablemente: la pasión por desentrañar las interrogantes y misterios de la biología de la reproducción, una pasión presente desde el Cono Sur hasta Norteamérica.

# Cómo, cuánto, cuándo... la compleja trama de la nutrición durante el desarrollo embrionario

**Dolores Busso**<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación e Innovación Biomédica,  
Facultad de Medicina, Universidad de los Andes,  
Chile.  
[dbusso@uandes.cl](mailto:dbusso@uandes.cl)

**Palabras clave:** Macronutrientes, placenta,  
malformaciones, desarrollo embrionario.



**D**urante el embarazo, los nutrientes influyen en la salud materna; estos son transportados a través de la placenta y otros tejidos materno-fetales al embrión o feto, afectando directamente su desarrollo. Tanto la deficiencia como el exceso de nutrientes pueden alterar la formación de la o el nuevo individuo. En términos generales, los macronutrientes, como los carbohidratos, las proteínas y las grasas, sirven como fuentes de energía para promover el desarrollo y crecimiento del embrión, mediante la estimulación de la proliferación de las células embrionarias. Por otro lado, los micronutrientes como las vitaminas y los mine-



rales son fundamentales para regular procesos biológicos más específicos, tales como la reparación del ADN, la regulación de la expresión génica, la secreción de hormonas, el control del tono vascular y la protección contra el daño oxidativo.

Durante el desarrollo intrauterino, las cantidades y tipos de nutrientes requeridos varían a medida que el embrión (hasta las 8 semanas) se convierte en un feto y, finalmente, en un recién nacido. Los nutrientes a los que puede acceder el embrión o feto están determinados por el tipo y cantidad de dieta que consume la madre, por su composición corporal y necesidades nutricionales propias, por la función de la placenta, por la competencia con otros fetos en desarrollo, entre otros. Por ejemplo, una madre adolescente que aún no ha alcanzado su composición corporal adulta tendrá una demanda de nutrientes significativamente mayor que una mujer adulta. Lo mismo ocurre en el caso de una mujer que realiza un trabajo físico intenso o que lucha contra una enfermedad. En estos casos, se presenta una competencia entre las necesidades maternas y las del feto. Además, cuando existen embarazos múltiples, se reduce la disponibilidad de nutrientes para cada feto. Los embarazos sucesivos con intervalos cortos entre ellos dificultan el adecuado reemplazo de las reservas nutricionales maternas, por lo que también pueden afectar el acceso adecuado a nutrientes del embrión o feto.

Las fuentes de las que se obtienen los nutrientes cambian a medida que transcurren las diferentes etapas del desarrollo. Durante la etapa preimplantacional, los nutrientes se obtienen primero del citoplasma del óvulo recién fertilizado y luego de los fluidos ováricos y uterinos maternos. Después de la implantación, el embrión temprano comienza a obtener nutrientes de fuentes maternas. Incluso antes de que se establezca una placenta madura y funcional, las células que originan la placenta (trofoblastos) fagocitan secreciones de las glándulas endometriales (en la parte del útero que anida al embrión). Una vez que se establece una placenta madura y funcional, se intercambian nutrientes y oxígeno, y desechos y dióxido de carbono, entre la madre y el embrión, y vice-

versa. La placenta está formada por tejidos de origen embrionario y materno; además de regular el transporte de nutrientes, excreciones y gases entre las circulaciones fetal y materna, modula el sistema inmunológico materno para prevenir el rechazo del embrión.

La disponibilidad inadecuada de nutrientes, sobre todo durante el primer trimestre de la gestación, puede tener consecuencias graves sobre el individuo en desarrollo. Dado que el sistema nervioso es el primero en formarse, es especialmente susceptible a consecuencias adversas debido a una mala nutrición. Existen evidencias, tanto en humanos como en modelos animales, que muestran que la ingesta excesiva de nutrientes, como la vitamina A, durante el embarazo puede dar lugar a malformaciones congénitas del sistema nervioso. Aunque existen pocos casos de exposición a exceso de retinol en embarazos humanos, los modelos experimentales han respaldado el efecto teratogénico de esta vitamina. Por otro lado, la deficiencia de algunos nutrientes durante el primer trimestre también puede causar síndromes o malformaciones del sistema nervioso.

Un ejemplo es la deficiencia severa de yodo, que resulta en diferentes grados de retraso mental. La manifestación más extrema de la deficiencia prenatal de yodo es el cretinismo, un síndrome caracterizado por un retraso mental grave, discapacidad auditiva y del habla, estrabismo, entre otros defectos. Otro ejemplo es la deficiencia de vitamina B9 y los Defectos del Tubo Neural (DTN), el cual es el primer órgano que se forma en el embrión y origina el cerebro y la médula espinal. Los DTN constituyen la segunda malformación más común en los seres humanos. Los dos principales tipos de DTN son la anencefalia, en la que no se forma adecuadamente el cerebro y es incompatible con la vida posnatal, y la espina bífida, una malformación en la médula espinal que lleva a secuelas de diferente gravedad.

En nuestro laboratorio nos hemos interesado desde hace más de una década en entender el impacto de la nutrición sobre los DTN. Además de la rela-

ción entre deficiencia de vitamina B9, también conocida como folato, y los DTN, existen evidencias tanto en humanos como en modelos animales que muestran que la suplementación con ácido fólico, la forma sintética de la vitamina B9, es capaz de reducir significativamente el riesgo de DTN. Este conocimiento ha llevado a que varios países, especialmente en América, agreguen ácido fólico a la harina de trigo, maíz o arroz, dependiendo del consumo mayoritario en cada país. El ácido fólico, así como otras moléculas de la misma familia, como la vitamina B12, sirven como donantes de moléculas esenciales para la síntesis del ADN y su función.

El trabajo con modelos animales ha sido invaluable para tratar de desentrañar los mecanismos que vinculan la nutrición y los DTN. De hecho, existen ratones con mutaciones naturales o artificiales que reproducen diferentes aspectos de los DTN humanos. Resulta interesante que algunos de los mutantes de ratón son completamente sensibles a la suplementación de ácido fólico, mientras que otros son resistentes a este tratamiento. Esto es coherente con el hecho de que, en países que han alcanzado un estado de folato adecuado en mujeres en edad reproductiva a través de la fortificación de la harina, aún existen casos de DTN resistentes al ácido fólico. Además del folato, hay otros nutrientes, sobre todo aquellos con función antioxidante, que han demostrado prevenir los DTN. Por ejemplo, la ingesta de suplementos que contienen vitaminas E y C ha dado resultados en la reducción de los DTN en embarazos diabéticos, que tienen un alto estado oxidativo y presentan un riesgo aumentado de DTN. En roedores, las malformaciones en fetos de animales diabéticos también se previenen con antioxidantes.

En nuestro laboratorio contamos con un modelo de ratón que presenta exencefalia, una malformación análoga a la anencefalia humana. Estos ratones carecen del gen del receptor de clase B tipo 1 de scavenger (SR-B1), un receptor de lipoproteínas de alta densidad (HDL) que participa en el transporte bidireccional de lípidos. SR-B1 se expresa en los tejidos extraembrionarios tempranos que parti-

cipan de la provisión embrionaria de nutrientes. La mitad de los embriones de ratón deficientes en SR-B1 tienen DTN. Llama la atención que al alimentar a las ratonas preñadas con una dieta enriquecida en vitamina E se previene completamente la malformación. Actualmente, nuestro laboratorio está enfocado en estudiar el papel de la vitamina E en la formación del tubo neural y los mecanismos a través de los cuales previene los DTN. Este conocimiento podría servir para diseñar nuevas estrategias destinadas a reducir la carga de DTN, sobre todo en embarazos de mujeres que, a pesar de consumir niveles adecuados de folato, presentan un alto estrés oxidativo (por ejemplo, debido a obesidad o diabetes).

# La placenta como mediador de la salud humana

**Gloria Barbosa Sabanero\*<sup>1</sup>, María Luisa Lazo de la Vega Monroy<sup>1</sup>, Héctor Manuel Gómez Zapata<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Guanajuato, Campus León.

<sup>2</sup> UMAE No. 48 del IMSS.

[g.barbosasabanero@ugto.mx](mailto:g.barbosasabanero@ugto.mx)

**Palabras clave:** diabetes gestacional, metabolismo fetal, placenta.



Desde los años 80 se ha propuesto que el ambiente intrauterino puede determinar la susceptibilidad de un individuo para el desarrollo de enfermedades metabólicas de la vida adulta como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, obesidad, etc. (1). Una explicación para ello es la gran plasticidad de las células, órganos y tejidos que existe durante el desarrollo fetal. Por lo tanto, el ambiente en ese periodo puede generar efectos permanentes sobre el crecimiento, la estructura y el metabolismo fetal, con lo cual se programa su estado de salud o de enfermedad a lo largo de su vida (2). Esto es lo que se conoce como “Orígenes de

la salud y la enfermedad durante el desarrollo” (DOHaD, por sus siglas en inglés), una nueva rama del conocimiento científico respaldada por diferentes estudios epidemiológicos en seres humanos y animales (3). Entonces, diferentes factores ambientales, ya sean favorables (como adecuada nutrición materna, estilos de vida saludables y ganancia adecuada de peso durante el embarazo) o desfavorables (como inadecuada alimentación, infecciones maternas, estrés, patologías o complicaciones durante el embarazo), pueden afectar y programar metabólicamente al feto, confiriéndole un menor o mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades metabólicas en la adultez (4).

En nuestro grupo de investigación (grupo DOHaD de la Universidad de Guanajuato, México), nos enfocamos al estudio de la placenta, ya que, aunque es un órgano temporal, es el principal mediador de las señales ambientales maternas hacia el feto (5). La placenta recibe y moviliza hacia el feto oxígeno, factores de crecimiento, hormonas, nutrientes, etc., regulando con ello el metabolismo y crecimiento fetal (6), lo cual se pone de manifiesto en el peso al nacer, un marcador indirecto de las señales ambientales *in utero*.

Por lo tanto, la influencia de un ambiente intrauterino, favorable o desfavorable dará origen a recién nacidos adecuados, pequeños o grandes para la edad gestacional (por sus siglas en inglés: AGA, *adequate*; SGA, *small*; o LGA, *large for gestational age*, respectivamente). Además, ha sido ampliamente documentado que los extremos del peso al nacer conllevan mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades en la vida adulta (7). Estudios de nuestro grupo de investigación han aportado evidencia que respalda el papel crucial de la placenta como un mediador de la programación metabólica.

Dado que se ha planteado que diferentes hormonas participan en el crecimiento fetal, un interés particular para nuestro grupo es la hormona Desacilgrelina (DAG). Después de evaluar placentas de los tres grupos de peso diferente al nacimiento: AGA, SGA y LGA, todos hijos de madres sanas, evidenciamos que los

niveles DAG son mayores en recién nacidos SGA. Los niveles de esta hormona se asocian con el peso al nacimiento y con el peso de la placenta. Además, mostramos por primera vez la expresión del receptor de grelina, GHS-R1, en placenta humana (8).

Resulta importante para futuros estudios evaluar los mecanismos moleculares por medio de los cuales la Desacilgrelina podría estar determinando el peso al nacimiento. Otra hormona de nuestro interés es Leptina, la cual también se ha planteado podría participar en el crecimiento fetal. Nuestros estudios en placentas de mujeres clínicamente sanas han evidenciado una expresión diferencial de leptina y sus receptores (LEPR a y b) en placentas de bebés de peso diferente al nacimiento; este último es un hallazgo que se mostró por primera vez en placenta humana. Además, los niveles de leptina y de LEPRa en placenta se asociaron con el peso de la placenta y con el peso al nacimiento, respectivamente, sugiriendo que ambos, hormona y receptor, pueden ser determinantes del crecimiento fetal y con ello programar el estado de salud a lo largo de la vida (9).

Por otra parte, se sabe que los nutrientes son una de las señales importantes que la placenta recibe y que modulan el crecimiento fetal, lo que nos llevó a evaluar en la placenta de recién nacidos AGA, SGA y LGA (de madres sanas) las vías sensoras de nutrientes como la vía de AMPK y mTOR, ya que podrían detectar el estatus nutricional materno, llevando a adaptaciones placentarias que impactaran el crecimiento fetal. Nuestros resultados demostraron que, en la placenta, la activación de proteínas, río arriba y río abajo de AMPK y mTOR, se asociaron con el peso placentario y el peso al nacimiento. Este resultado sugiere que la activación de estas vías podría ser uno de los mecanismos moleculares por los cuales la placenta puede modular el peso al nacimiento y en consecuencia determinar la salud futura del individuo (10).

De forma complementaria, se sabe que durante la movilización de nutrientes de la madre hacia el feto participan transportadores específicos, los cuales evaluamos en placentas de recién nacidos AGA, SGA y LGA (de madres sanas),

y LGA de madres con obesidad. Obtuvimos que la expresión de algunos transportadores de nutrientes en placenta depende de factores maternos (como los niveles de glucosa materna, así como el peso y la talla materna antes del embarazo). Además, el nivel de estos transportadores está relacionado con el peso placentario y el crecimiento fetal, tanto en embarazos con peso normal como con obesidad. También encontramos que el contenido de triglicéridos placentarios es diferente en estas placentas y que los niveles de ácidos grasos en la madre (como el DHA) están asociados con el peso al nacer. Incluso, pudimos observar que se presentan diferencias por género, siendo mayor el DHA de madres de recién nacidos varones (11).

Toda esta evidencia abre nuevas preguntas de investigación, por ejemplo, ¿cuáles son los mecanismos de regulación de las vías sensoras de nutrientes? Quizá existen mecanismos epigenéticos involucrados como los microARNs, lo cual es un tema que ahora estamos investigando. Asimismo, los resultados nos han llevado a interesarnos en el efecto que diferentes nutrientes (como fructosa y glucosa) ejercen sobre la placenta y si ellos pudieran afectar vías moleculares importantes, puesto que el objetivo general sería determinar el peso al nacimiento y la salud a largo plazo.

Incluso, resulta importante exponer el efecto placentario a nivel molecular de algunos tratamientos farmacológicos (como la metformina), empleados clínicamente para tratar patologías del embarazo, muchas de ellas tan comunes como la diabetes gestacional. Estos estudios actualmente están en proceso, ya que buscamos aportar nuevo conocimiento que nos permita analizar los blancos moleculares involucrados en las adaptaciones metabólicas que ocurren en placenta en respuesta a insultos ambientales, para que en un futuro podamos diseñar intervenciones (como dietas con los nutrientes específicos en calidad y cantidad para una adecuada función placentaria) y en consecuencia mitigar los efectos adversos como las enfermedades metabólicas de la edad adulta.



## Referencias

1. Foo, J. P., y Mantzoros, C. (2013). Early growth and development of later life metabolic disorders. *Recent Advances in Growth Research: Nutritional, Molecular and Endocrine Perspectives*, 71, 75-84.
2. Barker, D.J. (2007). The origins of the developmental origins theory. *Journal of internal medicine*, 261(5), 412-417.
3. Lacagnina, S. (2020). The developmental origins of health and disease (DOHaD). *American journal of lifestyle medicine*, 14(1), 47-50.
4. Chavatte-Palmer, P., Vialard, F., Tarrade, A., Dupont, C., Duranthon, V., y Levy, R. (2016). DOHaD and pre-or peri-conceptual programming. *Medecine Sciences: M/S*, 32(1), 57-65.
5. Kramer, A. C., Jansson, T., Bale, T. L., y Powell, T. L. (2023). Maternal-fetal cross-talk via the placenta: Influence on offspring development and metabolism. *Development*, 150(20), dev202088.
6. Jansson, T., Aye, I. L., y Goberdhan, D. C. (2012). The emerging role of mTORC1 signaling in placental nutrient-sensing. *Placenta*, 33, e23-e29.
7. Lurbe, E., y Ingelfinger, J. (2021). Developmental and early life origins of cardiometabolic risk factors: novel findings and implications. *Hypertension*, 77(2), 308-318.
8. González-Domínguez, M. I., Lazo-de-la-Vega-Monroy, M. L., Zaina, S., Sabanero, M., Daza-Benítez, L., Malacara, J. M., y Barbosa-Sabanero, G. (2016). Association of cord blood des-acyl ghrelin with birth weight, and placental GHS-R1 receptor expression in SGA, AGA, and LGA newborns. *Endocrine*, 53, 182-191.
9. Lazo-de-la-Vega, M. L., González-Domínguez, M. I., Zaina, S., Sabanero, M., Daza-Benítez, L., Malacara, J. M., y Barbosa-Sabanero, G. (2017). Leptin and its receptors in human placenta of small, adequate, and large for gestational age newborns. *Hormone and Metabolic Research*, 49(05), 350-358.
10. Lazo-de-la-Vega, M. L., Mata-Tapia, K. A., Garcia-Santillan, J. A., Corona-Figueroa, M. A., Gonzalez-Dominguez, M. I., Gomez-Zapata, H. M., y

- Barbosa-Sabanero, G. (2020). Association of placental nutrient sensing pathways with birth weight. *Reproduction*, *160*(3), 455-468.
11. Garcia-Santillan, J. A., Rodriguez-Saldaña, G. C., Solis-Barbosa, M. A., Corona-Figueroa, M. A., Gonzalez-Dominguez, M. I., Gomez-Zapata, H. M., y Barbosa-Sabanero, G. (2022). Placental Nutrient Transporters and Maternal Fatty Acids in SGA, AGA, and LGA Newborns From Mothers With and Without Obesity. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *10*, 822527.

## ARN pequeños circulantes: potenciales marcadores de la salud materno-fetal y programación del desarrollo

**Mariana Flores-Torres<sup>1</sup>,  
Alma Lilia Hernández-Olvera<sup>1</sup>,  
Abigail García-Morales<sup>1</sup>,  
Cristóbal Fresno<sup>2</sup>,  
Humberto Gutiérrez<sup>3</sup>,  
Felipe Vadillo-Ortega<sup>1</sup>,  
Erika Chavira-Suárez\*<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Unidad de Vinculación Científica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México en el Instituto Nacional de Medicina Genómica. <sup>2</sup>Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICSA), Universidad Anáhuac del Norte. <sup>3</sup>Subdirección de Genómica Poblacional, Instituto Nacional de Medicina Genómica.  
[erika@bq.unam.mx](mailto:erika@bq.unam.mx)

**Palabras clave:** programación del desarrollo, ARN cortos, embarazo, aprendizaje de máquina, investigación traslacional.



La programación del desarrollo es un área de conocimiento que se ha construido en los últimos 35 años; tiene por objeto de estudio la interacción de diferentes factores ambientales con el desarrollo y crecimiento temprano que ocurre entre la etapa embrionaria/fetal y los primeros dos años de vida. Esta interacción resulta en cambios epigenéticos que modulan el fenotipo de los individuos, que a su vez condiciona riesgos diferenciados para la salud a largo plazo. Los mecanismos biológicos que median los efectos de los factores ambientales

en la expresión genética son un conjunto de marcas químicas en el ADN y en las histonas, así como un conjunto de ARN no codificantes que modulan la expresión del genoma. De manera particular, los ARN no codificantes son un campo de estudio científico muy reciente y activo. Varias de las funciones placentarias y del desarrollo durante el embarazo están reguladas a través de diferentes tipos de ARN, por lo que se han convertido en moléculas clave para el estudio de la salud perinatal.

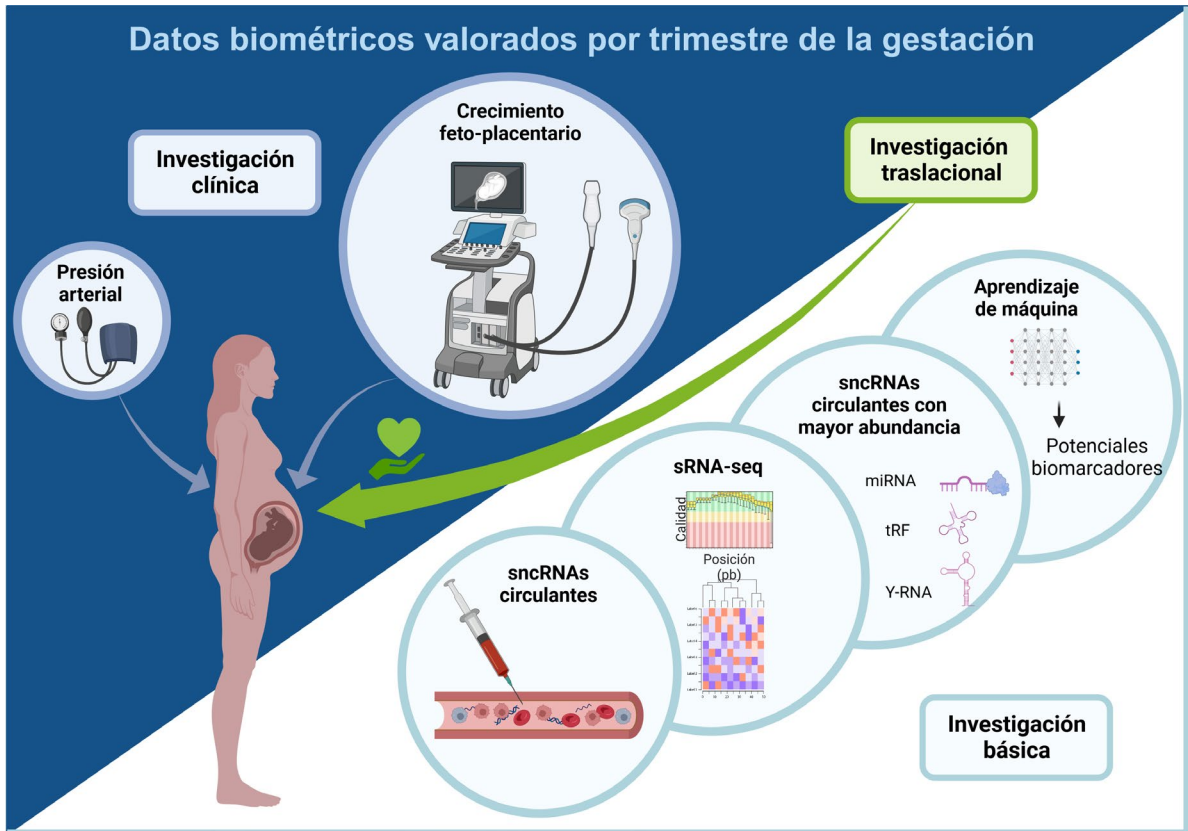
Los ARN cortos son moléculas que no codifican para proteínas (sncARN) con una longitud de 15 a 200 nucleótidos. Cuando se descubrieron, se pensó que eran “ARN basura”, aunque ahora sabemos que constituyen una proporción muy grande del genoma que se transcribe. Dentro de la célula, los sncARN se localizan en el nucleolo, el núcleo y el citoplasma, en donde interactúan con otras moléculas y ARN para ejercer diversas funciones relacionadas con la regulación de la expresión genética.

Estudios recientes demuestran que algunos tipos de sncARN identificados en fluidos corporales como la saliva, las lágrimas, la orina, la leche materna y la sangre pueden ser un reflejo de diversas condiciones fisiológicas o patológicas del individuo (2,4,7). Tal es el caso de los microARN (miARN) que son un tipo de sncARN de ~22 nucleótidos de longitud y que se encargan de regular la expresión génica a través de la interferencia con la traducción a proteínas de ARN codificantes. Los miARN y otros ARN cortos son exportados de las células y pueden reflejar, por ejemplo, en la sangre, diferentes procesos biológicos; por ello, se han convertido en un blanco de estudio para identificar biomarcadores con accesos poco invasivos. En el embarazo, se ha determinado que la abundancia de ciertos miARN puede aumentar o disminuir conforme progresa el embarazo y que la expresión de algunos miARN se asocia con complicaciones perinatales.

En nuestro laboratorio, hemos estudiado perfiles de expresión a gran escala de miARN circulantes a lo largo del embarazo, observando cambios en la expresión

de ciertos miARN particulares. De manera relevante, identificamos grupos de miARN circulantes que se han identificado en otros estudios con expresión alta en la placenta, el líquido amniótico, el plasma de cordón umbilical y la leche materna, sugiriendo que subgrupos de miARN presentes en la circulación materna reflejan procesos de la evolución del embarazo (3).

Actualmente estamos interesados en comprender el tipo de información que proveen conjuntos de sncARN abundantes en la circulación materna, para evaluar su uso como biomarcadores del estado de salud materno, del crecimiento feto-placentario y su vinculación con la modulación de la programación del desarrollo. Para ello, hemos dado seguimiento ginecobstétrico a mujeres clínicamente sanas a lo largo de su embarazo y colectado muestras sanguíneas en cada trimestre de la gestación y además en el postparto. Del plasma de estas pacientes aislamos el ARN total y secuenciamos todos los ARN cortos mediante sARN-seq. Identificamos con análisis bioinformático los datos de secuenciación de distintos tipos de ARN, entre ellos: miARN, ARN de transferencia (tARN), fragmentos de ARN ribosomales (rARN), Y-ARN, piARN, snoARN, snARNs y fragmentos de ARN codificantes. Desarrollamos diferentes rutinas de aprendizaje de máquina para optimizar la detección de subgrupos o firmas de miARN circulantes que se asociaron con la evolución de variables clínicas a lo largo del embarazo (Figura 1).



**Figura 1.** Integración de los diferentes enfoques de investigación que permiten proponer el uso de los sncARNs circulantes como potenciales biomarcadores de la salud materna y fetal durante el embarazo y como marcadores de la programación del desarrollo (Creado en BioRender.com).

Nuestros resultados aportan evidencia adicional sobre los diferentes tipos de sncARN presentes en la circulación de la embarazada, entre los cuales destacan los miARN, los tARN ligados a la traducción de proteínas y los Y-ARN, que han sido relacionados con enfermedades autoinmunes como el lupus o las alergias, y en algunos casos con la proliferación celular en diferentes tipos de tumores. El análisis de la expresión de estos tres tipos de sncARN a lo largo del embarazo y durante el postparto mostró que la cantidad relativa de cada tipo de sncARN cambia a lo largo del embarazo, lo que apoya su participación selectiva en procesos que ocurren en momentos específicos del embarazo. Un área poco explorada es la participación de la biología de los tARN circulantes, así como de

fragmentos derivados de tARN (tRF), los cuales pudimos identificar en nuestro estudio. En la literatura, tRF de variadas longitudes han mostrado estar relacionados con diferentes funciones celulares y en diferentes patologías (1,5,6). Aunque su participación en el embarazo aún no está definida, encontramos diferencias en las abundancias de tRF asociadas de manera específica al embarazo.

La aportación más relevante de nuestro estudio fue la identificación de cuatro subgrupos de miARN circulantes maternos con un alto grado de asociación con la evolución de variables de interés clínico en el área de salud materno-fetal, como son la presión arterial sistólica y diastólica materna, el grosor placentario y la longitud del fémur fetal. La relevancia de este hallazgo es que estas cuatro firmas de miARN circulantes tienen suficiente consistencia con los fenómenos biológicos; esto nos ha permitido proponerlas para ser utilizadas como biomarcadores del progreso del embarazo y evaluar su uso como herramientas diagnósticas o pronósticas de uso temprano en la gestación, para estimar riesgo de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo o alteraciones en el crecimiento feto-placentario.

En conjunto, estos resultados demuestran el alcance que los sncARN circulantes maternos pueden tener en el campo de la salud materno-fetal y su uso para evaluar efectos en la programación del desarrollo, ya que permiten predecir cambios en la presión arterial materna y en el crecimiento feto-placentario desde etapas tempranas del embarazo. Nuestros enfoques futuros están encaminados a validar el uso de estas firmas de miARN circulantes como herramientas clínicas para diagnóstico o predicción de diferentes patologías perinatales.



## Referencias

1. Anderson, P., y Ivanov, P. (2014). tRNA fragments in human health and disease. *FEBS Letters*, 588(23), 4297–4304.
2. Awamleh, Z., Gloor, G. B., y Han, V. (2019). Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: potential impact on gene expression and pathophysiology. *BMC Medical Genomics*, 12(1).
3. Chavira-Suárez, E., Hernández-Olvera, A. L., Flores-Torres, M., Celaya-Cruz, K. R., Gitler, S., De La Cerda-Ángeles, J. C., Espinosa-Maldonado, N. C., Flores-Jasso, C. F., Gutiérrez, H., y Vadillo-Ortega, F. (2023). Longitudinal large-scale changes in maternal circulating microRNAs associated with gestation-related compartments, fetal sex, and growth during and post-pregnancy. *Genomics*, 115(3), 110628.
4. Godoy, P. M., Bhakta, N. R., Barczak, A. J., Çakmak, H., Fisher, S. M., MacKenzie, T. C., Patel, T., Price, R. W., Smith, J. F., Woodruff, P. G., y Erle, D. J. (2018). Large differences in small RNA composition between human biofluids. *Cell Reports*, 25(5), 1346–1358.
5. Gong, M., Deng, Y., Xiang, Y., y Ye, D. (2023). The role and mechanism of action of tRNA-derived fragments in the diagnosis and treatment of malignant tumors. *Cell Communication and Signaling*, 21(1).
6. Pandey, K. K., Madhry, D., Kumar, Y., Malvankar, S., Sapra, L., Srivastava, R. K., Bhattacharyya, S., y Verma, B. (2021). Regulatory roles of tRNA-derived RNA fragments in human pathophysiology. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 26, 161–173.
7. Rubio, M., Bustamante, M., Hernández-Ferrer, C., Fernández-Orth, D., Pantano, L., Sarria, Y., Piqué-Borràs, M. R., Vellvé, K., Agramunt, S., Carreras, R., Estivill, X., González, J. R., y Mayor, A. (2018). Circulating miRNAs, isomiRs and small RNA clusters in human plasma and breast milk. *PLOS ONE*, 13(3), e0193527.



## Cómo el estrés puede impactar la salud del ovario

### **Valentina Squicciarini\***<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurobioquímica, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Chile.  
vsquicci@ciq.uchile.cl

**Palabras clave:** estrés, ovario, sistema nervioso, noradrenalina.



Sabemos que el estrés provoca un desbalance en el estado de bienestar general del cuerpo y, por lo tanto, un cambio en el funcionamiento normal de todos los órganos. Hay ejemplos muy evidentes: cuando nos estresamos inmediatamente sentimos malestares gastrointestinales. El estrés provoca estas respuestas en nuestros órganos a través de nuestro sistema nervioso.

¿Puede el estrés afectar el ovario? Para entender el estrés tenemos que comprender que los organismos superiores poseen dos sistemas que controlan la respuesta del organismo frente al estrés. Uno activa la reacción de “lucha o

huida”, llamado sistema simpático, y el otro vuelve nuestro sistema al estado original, llamado sistema parasimpático.

El sistema simpático produce efectos que ayudarán a enfrentarnos al estrés: aumenta la frecuencia cardíaca, incrementando el flujo de sangre a los tejidos, sube la disponibilidad de energía, en forma de glucosa en la sangre, y activa los mecanismos automáticos de supervivencia que prepara al organismo para luchar o huir. Por otra parte, el sistema parasimpático es aquel que permite que nuestro organismo vuelva al estado inicial y, por lo tanto, generalmente, tiene un efecto contrario al sistema simpático. Cómo responden nuestros órganos a diferentes situaciones estad dadas entonces por nuestro sistema nervioso y por un fino balance entre la activación de los sistemas simpático y parasimpático.

La principal señal o neurotransmisor que usa el sistema simpático es la noradrenalina, mientras que la acetilcolina es la utilizada por el parasimpático.

El problema ocurre cuando el sistema simpático se activa constantemente sin que el parasimpático pueda “apagarlo”. A esta activación constante por un tiempo prolongado la conocemos como activación crónica simpática y tiene efectos muy claros en el ovario (4,5).

Nuestro laboratorio ha desarrollado un modelo de estrés simpático en ratas que nos permite observar el efecto crónico del estrés en el ovario (2). Observamos que no solo las ratas tienen una disminución en la ovulación, sino que se empiezan a producir muchos quistes ováricos. También encontramos que las ratas tienen niveles aumentados de hormonas ováricas como testosterona y estradiol, algo muy similar a lo que ocurre con las personas que tienen el síndrome de ovario poliquístico. Es decir, solo aumentando la descarga del sistema simpático, logramos producir una patología en el ovario de la rata.

Lo más interesante es que podemos bloquear la producción de quistes y cambios en la producción de testosterona, solamente interrumpiendo la acción de la noradrenalina en el ovario (1,6). Para esto, se cortó directamente el nervio que conecta el ovario con el sistema simpático, evitando la comunicación entre el sistema nervioso y el ovario, disminuyendo la descarga de noradrenalina. Esta estrategia ha demostrado ser efectiva para disminuir los quistes provocados por el estrés simpático crónico, normalizando la secreción de testosterona y estradiol, y, finalmente, revirtiendo en alguna medida el daño provocado por el estrés.

En resumen, estas evidencias nos brindan una perspectiva intrigante sobre cómo el estrés puede ejercer un profundo impacto en la salud de los ovarios a través del sistema simpático. La conexión entre el sistema nervioso y las alteraciones en la función ovárica es un campo de investigación en constante evolución que nos desafía a comprender mejor la complejidad de nuestro cuerpo y su respuesta a las tensiones emocionales (3).

Si bien este estudio se realizó en ratas, sus hallazgos nos ofrecen una visión reveladora sobre la interacción entre el estrés crónico y las condiciones ováricas en los seres humanos. Aunque aún queda mucho por investigar, los resultados arrojan luz sobre posibles estrategias para prevenir y tratar problemas ováricos relacionados con el estrés.

El estrés es un desafío común en la vida de muchas personas, pero también es una oportunidad para aprender, crecer y adaptarse. El entendimiento de su impacto en nuestro cuerpo nos acerca un paso más hacia la creación de una vida en armonía, donde la salud y el bienestar coexisten.

## Referencias

1. Bernuci, M. P., Szawka, R. E., Helena, C. V., Leite, C. M., Lara, H. E., y Anselmo-Franci, J. A. (2008). Locus coeruleus mediates cold stress-induced polycystic ovary in rats. *Endocrinology*, 149(6), 2907-2916.
2. Dorfman, M., Arancibia, S., Fiedler, J. L., y Lara, H. E. (2003). Chronic intermittent cold stress activates ovarian sympathetic nerves and modifies ovarian follicular development in the rat. *Biol Reprod*, 68(6), 2038-2043.
3. Greiner, M., Paredes, A., Araya, V., y Lara, H. E. (2005). Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 28(3), 319-324.
4. Paredes, A., Galvez, A., Leyton, V., Aravena, G., Fiedler, J. L., Bustamante, D., y Lara, H. E. (1998). Stress promotes development of ovarian cysts in rats: the possible role of sympathetic nerve activation. *Endocrine*, 8(3), 309-315.
5. Toufexis, D., Rivarola, M. A., Lara, H., y Viau, V. (2014). Stress and the reproductive axis. *J Neuroendocrinol*, 26(9), 573-586.
6. Urra, J., Blohberger, J., Tiszavari, M., Mayerhofer, A., y Lara, H. E. (2016). In vivo blockade of acetylcholinesterase increases intraovarian acetylcholine and enhances follicular development and fertility in the rat. *Sci Rep*, 6, 30129.

## Factor inhibitorio de leucemia: ¿ovulación y/o implantación?

**Sara Inés Peña Díaz\*<sup>1</sup>,  
Matías Alfonso Rubio Riquelme,  
Constanza del Rosario  
Vargas García<sup>1</sup>,  
Constanza Francisca  
Alanis Cubillos<sup>1</sup>,  
Alfonso Humberto Paredes Vargas<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup> Laboratorio De Neurobioquímica, Departamento De Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Chile.  
[sara.pedi89@gmail.com](mailto:sara.pedi89@gmail.com)

**Palabras claves:** LIF, LIFR, foliculogénesis, esteroidogénesis, cuerpos lúteos.



**E**l factor inhibitorio de leucemia (LIF) es un péptido similar a una proteína, pero de tamaño pequeño, que se encuentra normalmente en diferentes tejidos de nuestro organismo. La primera vez que se identificó LIF y se le adjudicó una función fue en los años 80 (2), en donde se demostró que podría actuar como un factor inhibidor de la división celular de un tipo específico de leucocitos (por eso es inhibidor de leucemia), además que podía actuar como un factor diferenciador de estas células. Unos años después, en el ámbito reproductivo, LIF fue asociado con una de las funciones más importantes a este nivel en hembras:

el proceso de implantación del embrión en el útero, que es necesario para que pueda crecer y desarrollarse, logrando así un embarazo exitoso.

Se ha demostrado que LIF es producido en útero en diferentes tipos de mamíferos, desde pequeños roedores como ratón y rata, hasta mamíferos más complejos como monos y humanos (3,4,5,7). Los primeros estudios demostraron que si no había LIF en útero no ocurría la implantación del embrión y, por lo tanto, las hembras no quedaban preñadas (1,10). Esto último demuestra de cierta forma que LIF es tremendamente importante para la perpetuación de la descendencia, por lo menos aquel LIF presente en útero. Decimos “presente en útero” porque en las últimas décadas se ha podido identificar a LIF en ovario sin saber aún del todo cuál es su función en este órgano.

Antes de continuar con LIF, es importante destacar cuál es la unidad funcional del ovario y sus funciones como gónada femenina: en este órgano existen estructuras conocidas como folículos ováricos, unidad funcional que puede ser visto e identificado fácilmente con ayuda por ejemplo de un microscopio óptico. Una de las principales funciones que ocurren en el ovario es el desarrollo folicular (o foliculogénesis). Este proceso permite el crecimiento y maduración del folículo (pasando por diferentes etapas) hasta alcanzar el tamaño adecuado para que se pueda inducir la ovulación y la esteroidogénesis, que corresponde al proceso de formación de hormonas esteroidales sexuales femeninas, tales como progesterona y estradiol. Asimismo, protege al ovocito, permitiendo su crecimiento y maduración hasta que ocurra la ovulación y posteriormente la fecundación.

Estudios realizados en diferentes modelos experimentales han podido identificar a LIF (3,5) y su heteroreceptor (formado por LIFR $\alpha$  y gp130) (6,8) diferentes células ováricas, una de ellas el ovocito. Junto con esto, diversos autores (3,8,7) han aportado antecedentes sobre la participación de LIF en el proceso de desarrollo folicular y ovulación. Principalmente, las investigaciones se realizan en modelos celulares (*in vitro* o como se conoce coloquialmente “estudios en tubos

de ensayo”), aunque son pocas las que emplean animales de experimentación (estudios o experimentos *in vivo*), para dilucidar la función de este péptido en el ovario. Uno de esos estudios *in vivo* lo realizamos nosotros en nuestro laboratorio en Chile.

Nosotros estudiamos el efecto del sistema LIF/LIFR $\beta$  en ovario y la implicancia que tiene en las funciones ováricas (9). Estudiamos esto en ratas en periodo fértil de su vida reproductiva, etapa en donde el animal es apto para producir ovocitos sanos; estos deben ser fecundados para perpetuar su especie, algo similar a lo ocurrido en seres humanos. Utilizamos una herramienta de administración de fármacos conocida como minibomba osmótica, la cual nos permitió administrar LIF durante un tiempo prolongado (28 días) de forma constante. Además, acoplar esta minibomba a una pequeña cánula nos permitió administrar el péptido de forma local (directamente al ovario), con el objetivo de poder estudiar el efecto de LIF en las diferentes etapas del desarrollo del folículo ovárico y la ovulación.

Respecto a los resultados obtenidos en este estudio, destacamos uno en particular: pudimos observar que al administrar LIF de forma local al ovario durante 28 días, si bien el número de folículos preantrales (inmaduros) y antrales (maduros) disminuyó, el número de cuerpos lúteos aumentó significativamente. Es importante recordar que el cuerpo lúteo es la estructura que se forma luego de la ovulación, por lo tanto, al encontrar un aumento en el número de estas estructuras es altamente probable que con LIF se esté estimulando la ovulación. Para poder corroborar si efectivamente se encontraba aumentando el número de ovulaciones y, por lo tanto, el número de cuerpos lúteos, comparamos el número de estas estructuras con los niveles de progesterona séricos, ya que esta hormona es producida por cuerpos lúteos, sobre todo aquellos que fueron ovulados de forma reciente y que en el microscopio se ven de gran tamaño (por sobre los 1000  $\mu\text{m}$ ). En estos animales encontramos altos niveles de progesterona relacionados estrechamente con el número y tamaño de cuerpos lúteos obtenidos.

Gracias a este estudio, nosotros como grupo de laboratorio pudimos aportar otra pieza para poder armar este rompecabezas relacionado con la función de LIF en ovario y su participación en el sistema reproductivo. De esta forma, podemos a decir que LIF al parecer no solo es importante en la preservación de la especie, permitiendo que las hembras puedan llevar a cabo embarazos exitosos, sino que además podría estar estrechamente implicado en el proceso ovulatorio a nivel ovárico, paso necesario para que pueda ocurrir la fecundación y posteriormente la implantación.

## Referencias

1. Bhatt, H., Brunet, L. J., y Stewart, C. L. (1991). Uterine expression of leukemia inhibitory factor coincides with the onset of blastocyst implantation. *Developmental Biology*, 88(24), 11408–11412.
2. Gearing, D. P., Gough, N. M., King, J. A., Hilton, D. J., Nicola, N. A., Simpson, R. J., Nice, E. C., Kelso, A., y Metcalf, D. (1987). Molecular cloning and expression of cDNA encoding a murine myeloid leukaemia inhibitory factor (LIF). *The EMBO Journal*, 6(13), 3995–4002.
3. Komatsu, K., Koya, T., Wang, J., Yamashita, M., Kikkawa, F., y Iwase, A. (2015). Analysis of the effect of leukemia inhibitory factor on follicular growth in cultured murine ovarian tissue. *Biology of Reproduction*, 93(1), 1–18.
4. Lass, A., Weiser, W., Munafo, A., y Loumaye, E. (2001). Leukemia inhibitory factor in human reproduction. *Fertility and Sterility*, 76(6), 1091–1096.
5. Murphy, M. J., Halow, N. G., Royer, P. A., y Hennebold, J. D. (2016). Leukemia inhibitory factor is necessary for ovulation in female rhesus macaques. *Endocrinology*, 157(11), 4378–4387.
6. Nicola, N. A., y Babon, J. J. (2015). Leukemia inhibitory factor (LIF). *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 26(5), 533–544.



7. Nilsson, E., Kezele, P., y Skinner, M. K. (2002). Leukemia inhibitory factor (LIF) promotes the primordial to primary follicle transition in rat ovaries. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 188(1–2), 65–73
8. Pastuschek, J., Poetzsch, J., Morales-Prieto, D. M., Schleußner, E., Markert, U. R., y Georgiev, G. (2015). Stimulation of the JAK/STAT pathway by LIF and OSM in the human granulosa cell line COV434. *Journal of Reproductive Immunology*, 108, 48–55.
9. Peña, S., Rubio, M., Vargas, C., Alanis, C., y Paredes, A. (2023). Participation of leukaemia inhibitory factor in follicular development and steroidogenesis in rat ovaries. *Journal of Endocrinology*, 258(1).
10. Stewart, C. L., Kaspar, P., Brunet, L. J., Bhatt, H., Gadi, I., Köntgen, F., y Abbondanzo, S. J. (1992). Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature*, 359(6390), 76–79.

# Tejido adiposo materno: una fábrica de moléculas importantes para el cerebro del bebé

**Miranda Adriana Molerés Orduña<sup>1</sup>, Andrea Ofelia Castillo Santos<sup>1</sup>, Victoria Galicia Hernández<sup>1</sup>, Carla Arceo Cerna<sup>1</sup>, Guadalupe Estrada Gutiérrez<sup>2</sup>, Ignacio Camacho-Arroyo<sup>3</sup>, Jorge Valencia Ortega<sup>3</sup>, Javier Pérez Durán<sup>1</sup>, Juan Mario Solis Paredes<sup>\*1</sup>.**

<sup>1</sup>Departamento de Investigación en Salud Reproductiva y Perinatal. Instituto Nacional de Perinatología. <sup>2</sup>Dirección de investigación. Instituto Nacional de Perinatología. <sup>3</sup>Unidad de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología-Facultad de Química, UNAM. [juan.solis@inper.gob.mx](mailto:juan.solis@inper.gob.mx)

**Palabras clave:** tejido adiposo, embarazo, neurodesarrollo, cerebro, DOHaD.



¿Sabías que la salud de una persona adulta puede estar influenciada por lo que su madre experimentó antes y durante el embarazo? El estilo de vida de la futura madre, los factores ambientales y los cuidados durante el embarazo tienen un impacto en la salud de su hijo o hija a lo largo de su vida. Esto es lo que la ciencia llama “La hipótesis del origen en el desarrollo de la salud y la enfermedad” (DOHaD, por sus siglas en inglés), propuesta formalmente en el año 2003 (1).

En un principio, esta hipótesis se enfocaba en conocer el origen de las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, hoy en día, este concepto se ha extendido a nuevas áreas del conocimiento dentro de las que destaca el desarrollo del cerebro. Actualmente, sabemos que los primeros 1000 días de vida, que comprenden desde el inicio del embarazo hasta los dos años de vida de los infantes, son un periodo extraordinario para el desarrollo cerebral, debido a que se crea una gran cantidad de conexiones neuronales que formarán la base del funcionamiento de su sistema nervioso (2).

Un adecuado desarrollo cerebral permitirá al bebé explorar, interactuar con el medio ambiente y adaptarse al mismo. A este proceso se le conoce como neurodesarrollo, es decir, la capacidad intelectual, de lenguaje, de movilidad y de interacción social del infante, que debe adquirir de acuerdo con su edad. Evaluar el neurodesarrollo permite detectar alteraciones y realizar una intervención oportuna, ya que de lo contrario pueden volverse irreversibles.

En su tarea por atender las alteraciones en el neurodesarrollo, profesionales notables en el campo de la pediatría desarrollaron escalas de evaluación. En 1969, la doctora estadounidense Nancy Bayley diseñó una escala que le permitía observar y evaluar el desarrollo mental, del lenguaje, los movimientos, la interacción social, la capacidad de adaptación y los aspectos emocionales en las niñas y los niños (0 a 3 años); posteriormente fue adaptada hasta los 5 años de vida, convirtiéndose en el estándar de oro para evaluar el desarrollo infantil. Además, para complementar esta evaluación desde las etapas iniciales de la vida, el pediatra estadounidense Berry Brazelton publicó en 1970 la Escala de Evaluación del Comportamiento Neonatal (NBAS, por sus siglas en inglés) (3). Esta herramienta permite observar y evaluar cuatro áreas cruciales en la adaptación de los bebés durante sus primeros dos meses de vida. El examen físico se centra en analizar aspectos como el control de la respiración y la temperatura, los movimientos corporales, la forma en que el bebé se despierta y su interacción con las personas que lo rodean.

Con el objetivo de entender el origen de las alteraciones del neurodesarrollo, las y los científicos han estudiado cómo ciertas condiciones durante el embarazo pueden afectar el desarrollo del sistema nervioso. Se ha descubierto que la obesidad en las madres puede aumentar el riesgo de que sus hijos tengan trastornos conductuales, de movimiento y de aprendizaje.

La obesidad se caracteriza por un aumento en la cantidad de grasa en el cuerpo, conocida como tejido adiposo, produciendo moléculas llamadas adipocinas. Estas tienen un papel clave en el metabolismo del feto, puesto que influyen en su desarrollo y crecimiento.

Existe evidencia de que las adipocinas tienen un papel fundamental en la formación del sistema nervioso. Esto podría suceder por su capacidad de controlar la disponibilidad de nutrientes importantes para la formación del cerebro, como lo es el colesterol de baja densidad, o por el efecto que estas adipocinas maternas tienen sobre el feto en desarrollo para producir sus propias adipocinas, las cuales participan directamente en procesos de generación de nuevas neuronas y conexiones neuronales. Incluso surge la posibilidad de que ambos eventos puedan ocurrir simultáneamente (4).

Actualmente, en el Instituto Nacional de Perinatología, ubicado en la Ciudad de México, llevamos a cabo un seguimiento minucioso de mujeres embarazadas y sus hijos e hijas a través de la cohorte perinatal OBESO (Origen Bioquímico y Epigenético del Sobrepeso y la Obesidad), un estudio que comenzó en el 2016. La revisión inicia en los primeros meses del embarazo y continúa hasta que la persona alcanza los 5 años de vida. El propósito de esta cohorte es evaluar cómo la alimentación, el estilo de vida, la obesidad, la contaminación ambiental y las características metabólicas de las madres pueden influir en el neurodesarrollo y en la composición corporal de los hijos.

Como grupo de trabajo, nos enfocamos en analizar la relación de la concentración de las adipocinas maternas con el neurodesarrollo de los hijos. Para ello, se tomaron muestras de sangre materna, una en cada trimestre del embarazo, y se midieron algunas adipocinas llamadas adiponectina, progranulina, proteína de unión a ácidos grasos específica de los adipocitos, factor de crecimiento fibroblástico y factor neurotrófico derivado del cerebro. Posteriormente, a los bebés se les aplicó la escala NBAS al mes de vida. Finalmente se realizaron estudios que permitieran identificar si se presenta alguna relación entre las adipocinas maternas y el neurodesarrollo. De manera muy interesante, los resultados mostraron que ciertas adipocinas pueden explicar algunas alteraciones en el neurodesarrollo, por ejemplo, en aspectos relacionados con el control de la temperatura y la frecuencia respiratoria, en los movimientos corporales, así como en la capacidad de interacción con las personas cercanas. El siguiente paso en nuestro estudio será comparar las adipocinas maternas con la escala de Bayley en los siguientes años de vida de las niñas y los niños.

Este descubrimiento destaca la participación de las adipocinas maternas en el neurodesarrollo de los hijos. En consecuencia, es necesario insistir en la importancia del cuidado materno, incluso antes del embarazo, para así generar un entorno saludable, como es la prevención de la obesidad. De esta forma, se podrá promover un adecuado desarrollo cerebral en los infantes.

## Referencias

1. Suzuki K. (2018). The developing world of DOHaD. *Journal of developmental origins of health and disease*, 9(3), 266–269.
2. Penkler, M., Hanson, M., Biesma, R., & Müller, R. (2019). DOHaD in science and society: emergent opportunities and novel responsibilities. *Journal of developmental origins of health and disease*, 10(3), 268–273.
3. Goldstein S, Naglieri JA. *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Springer Science & Business Media; 2010. 1591 p.
4. Lee, T. H., Cheng, K. K., Hoo, R. L., Siu, P. M., & Yau, S. Y. (2019). The Novel Perspectives of Adipokines on Brain Health. *International journal of molecular sciences*, 20(22)

# Mecanismos de programación fetal: El arte de predecir el peso al nacer

**Victoria Galicia Hernández<sup>1</sup>,  
Carla Arceo Cerna<sup>1</sup>,  
Miranda Adriana Molerés Orduña<sup>1</sup>,  
Andrea Ofelia Castillo Santos<sup>1</sup>,  
Javier Pérez Durán<sup>1</sup>,  
Jorge Valencia Ortega<sup>2</sup>,  
Juan Mario Solis Paredes\*<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Departamento de Investigación en Salud Reproductiva y Perinatal. Instituto Nacional de Perinatología. <sup>2</sup>Departamento de Investigación Reproductiva Humana, Instituto Nacional de Perinatología-Facultad de Química-UNAM. [juan.solis@inper.gob.mx](mailto:juan.solis@inper.gob.mx)

**Palabras clave:** adipocinas, embarazo, peso al nacimiento.

Imagina poder predecir el peso de un neonato<sup>1</sup> al nacer, incluso antes de que el embarazo llegue a término. Lo que antes era un misterio, ahora representa un impacto transformador en el cuidado prenatal.

El peso del neonato al nacimiento es un indicador crucial para la salud neonatal y el desarrollo del infante a largo plazo. Actualmente se tiene conocimiento de múltiples factores que influyen en él, como la genética materna, la alimenta-

---

1 **Neonato:** Persona recién nacida hasta los 28 días de vida extrauterina.

ción durante el embarazo, la salud materna previa al embarazo y la salud del padre. Sin embargo, la predicción precisa del peso al nacimiento sigue siendo un desafío importante en el ámbito de la obstetricia y la reproducción humana (1).

Para comprender mejor, es fundamental conocer la hipótesis acerca del origen de la salud y la enfermedad (DOHaD)<sup>2</sup>, que explica cómo el entorno y las condiciones en una persona desde antes de nacer pueden afectar su programación biológica, teniendo un impacto significativo en la salud y el riesgo de enfermedades a lo largo de la vida del individuo. El entorno incluye los hábitos maternos, la nutrición durante el embarazo, la exposición a toxinas, las características metabólicas de la madre, entre otros. La ciencia nombra a todos estos factores que podrían influir en futuras enfermedades “programación fetal” (2).

Al día de hoy, hemos identificado moléculas producidas por el tejido adiposo materno que muestran un gran potencial en la investigación científica. Estas moléculas, conocidas como adipocinas, son secretadas por las células de grasa, llamadas adipocitos, desempeñando un papel fundamental en diversos procesos básicos del organismo, incluyendo el metabolismo de glucosa y lípidos, así como en eventos cruciales como la reproducción y el crecimiento fetal (2, 3). No obstante, es importante destacar que el tejido adiposo secreta una amplia variedad de adipocinas que aún no han sido estudiadas en relación con su influencia en la programación fetal. Entre estas, se encuentran la progranulina, la visfatina, el FGF-21<sup>3</sup>, la AFABP<sup>4</sup>, el BDNF<sup>5</sup>, entre otras.

En la cohorte perinatal OBESO (Origen Bioquímico y Epigenético del Sobre peso y la Obesidad), llevada a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología en la Ciudad de México, se realiza un seguimiento integral al binomio madre-hijo

---

2 **DOHaD:** Developmental Origins of Health and Disease; Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad.

3 **FGF21:** Fibroblast Growth Factor 21; Factor de Crecimiento de Fibroblastos-2.

4 **AFABP:** Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein; Proteína de unión a ácidos grasos del tejido adiposo.

5 **BDNF:** Brain-Derived Neurotrophic Factor; Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro.



durante el embarazo y el postparto. El objetivo principal es comprender cómo las experiencias y exposiciones tempranas en la vida pueden afectar la salud y predisponer al nuevo ser a enfermedades en la adultez.

Con el objetivo de explorar la posible relación entre las adipocinas maternas y el peso del bebé al nacimiento, se recolectaron muestras sanguíneas maternas en los tres trimestres del embarazo para medir las concentraciones de adipocinas y se registró el peso de los recién nacidos. Los resultados revelaron que las concentraciones de estas moléculas maternas, especialmente durante el tercer trimestre, junto con la edad materna, predicen notablemente el peso del recién nacido.

Estos hallazgos resaltan la importancia de tener en cuenta las adipocinas al evaluar el desarrollo fetal durante el embarazo. Además, subrayan la necesidad del adecuado control del peso materno. La evaluación de las adipocinas en este contexto podría ayudar a la identificación temprana de casos de riesgo, lo que convierte este tema en un emocionante campo de investigación en el ámbito de la reproducción humana.

## Referencias

1. Díaz, M., Mestres-Arenas, A., Lerin, C., Cereijo, R., López-Bermejo, A., de Zegher, F., y Ibáñez, L. (2023). Circulating progranulin in human infants: relation to prenatal growth and early postnatal nutrition. *Pediatric Research*, 1-6.
2. Stubert, J., Richter, D., Gerber, B., y Briese, V. (2011). Expression pattern of progranulin in the human placenta and its effect on cell proliferation in the choriocarcinoma cell line BEWO. *Journal of Reproduction and Development*, 57(2), 229-235.
3. Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., y Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7777.

## Alteraciones de la respuesta inmune adaptativa en infantes expuestos a VIH

**Rodrigo Tonalli Camacho Pacheco<sup>\*,2</sup>,  
Yesenia Brito Pérez<sup>1,2</sup>, Jessica  
Hernández Pineda<sup>2</sup>,  
Rocío Guadalupe Valeriano Baena<sup>1</sup>,  
Mextli Yoali Bermejo Haro<sup>1,2</sup>,  
Miguel Ángel Nájera Hernández<sup>1,2</sup>,  
Jonatan Alejandro Mendoza Ortega<sup>1,2</sup>,  
Nohemí Plazola Camacho<sup>1</sup>,  
Ricardo Figueroa Damian<sup>1</sup>,  
Diana Soriano Becerril<sup>1</sup>,  
Ismael Mancilla Herrera<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Perinatología (INPer), CDMX, México. <sup>2</sup>Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, CDMX, México.  
[rodrigo.tonalli@gmail.com](mailto:rodrigo.tonalli@gmail.com)

**Palabras clave:** exposición al VIH, respuesta inmune, programación fetal.

Desde el inicio de la pandemia en 1981, la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha cobrado un total de 84.2 millones de vidas (6). Para 2022 se estima un total 39,0 millones de personas que viven con esta condición (6). El virus ataca directa e indirectamente al sistema inmune del paciente, dejando a los individuos infectados desprotegidos frente a nuevos patógeno (4).

Entre las mujeres que la padecen, una de las más grandes preocupaciones es que el virus tiene la capacidad de infectar al feto cuando estas se encuentran embarazadas. En la actualidad, gracias al uso de fármacos antirretrovirales, los cuidados perinatales, el nacimiento vía cesárea y la supresión de la lactancia, evitan la infección de manera vertical (7). Sin embargo, aunque la transmisión no ocurra, el propio entorno fisiológico materno causado por el virus puede afectar al desarrollo del recién nacido aún sin infectarlo (3). A estos bebés que se le conoce como expuestos al VIH no infectados (ENI).

Diversos estudios han reportado que los infantes ENI cursan con una alta incidencia de infecciones, así como mayor número de hospitalizaciones y mayor riesgo de fallecer antes de los 2 años de vida (3). Estas afectaciones son similares a aquellos niños que sí contrajeron la infección de VIH. Interesantemente, muchas de las infecciones reportadas son causadas por microorganismos oportunistas que comúnmente no son de gran relevancia para niños sanos (3). Incluso se sabe que estos infantes no desarrollan una buena respuesta a vacunas, por lo que se obtiene menor capacidad protectora contra patógenos (5).

La defensa protectora del sistema inmune involucra lo que conocemos como respuestas adaptativas. Estas son repuestas que se forman de manera especializada para reconocer patógenos específicos mediante receptores. Estos son parte de las funciones de las células T y células B; estas últimas también los pueden secretar en forma de anticuerpos. Para lograr dicha especialización las células T requieren la cooperación de otras células conocidas como dendríticas. Estas le presentan, a la célula T, fragmentos del microorganismo para que pueda identificarlo y le dan señales de activación en forma de moléculas de coestimulación (por ejemplo, CD80 y CD86) y moléculas solubles. A su vez la célula T puede cooperar para que la célula B reconozca un patógeno y pueda producir anticuerpos en un proceso similar (2). Todos estos mecanismos son los que se involucran para que una vacuna genere un efecto protector contra un patógeno específico.

Debido a lo anterior nos preguntamos si había alteraciones en el sistema inmune adaptativo de los infantes ENI. Por lo que decidimos evaluar, en un grupo de infantes ENI y otro de control, cuáles eran las concentraciones totales de anticuerpos, las frecuencias y características de células B, células T y células dendríticas.

Para ello se emplean distintas aplicaciones de la técnica citometría de flujo. Brevemente, esta técnica se basa en hacer pasar una suspensión de partículas (generalmente células) alineadas por delante de un láser focalizado. Esto entrega información del tamaño celular y contenido granular, además de fluorescencia cuando se emplean marcadores fluorocromados para las moléculas que expresa cada célula en su superficie. También se pueden emplear microperlas que capturen y nos permitan analizar moléculas solubles como son los anticuerpos en plasma.

En nuestro trabajo encontramos que había alteraciones importantes en la cantidad de anticuerpos con las que nacen los bebés ENI. Recordemos que los anticuerpos son el principal producto de la respuesta inmune adaptativa y una de las principales líneas de defensa contra patógenos; por lo que esto explicaría parcialmente la alta susceptibilidad a infecciones de los infantes ENI. También es sabido que la madre le puede donar anticuerpos (particularmente de clase IgG) durante el embarazo a su feto en gestación (1)paired blood samples were collected from mothers and umbilical cord of preterm (N = 69. Sin embargo, también se observó que estas alteraciones se mantenían durante todo el primer año de vida (cuando los anticuerpos donados por la madre solo pueden durar 3 meses). Además, también se encontraron alteraciones en anticuerpos que no pueden ser transferidos por la madre y solo pueden haber sido producidos por el feto (como son los IgA e IgE). Esto sugiere que el proceso de producción de anticuerpos ha sido alterado por la exposición a VIH. Así que decidimos evaluar a las células que lo producen, las células B.

En este sentido vimos que en las células B no había alteraciones importantes en cuanto a la frecuencia de células, pero se observaban características de células inmaduras y con poca capacidad de proliferar. Esto nos llevó a pensar que la diferenciación de dichas células podría ser también parte del problema, por lo que se analizaron las células T.

En este caso sí se encontraron menor frecuencia de células T diferenciadas a las células maduras. También se pudo determinar que estas tenían menor capacidad de producir moléculas de estimulación como son interleucina 2 y 4; estas justamente son necesarias para ayudar a diferenciar a las células B.

Un último paso fue analizar a las células dendríticas, debido a que podrían ser las causantes de la mala diferenciación en las células T. En ellas, aunque no se encontraron alteraciones en la frecuencia de células, sí se observaron características de células que fueron activadas en forma temprana e inespecífica. Además, se encontró una relación inversamente proporcional entre estas características y las frecuencias de células T, sugiriendo fuertemente que esta es una causa importante por las alteraciones encontradas previamente.

En conjunto nuestros resultados muestran que la exposición al VIH durante el embarazo provoca un desequilibrio en los procesos de activación y diferenciación de las células dendríticas, células T y células B, así como en la producción de anticuerpos. Esto se ve reflejado en la mala salud y defensa contra infecciones que se reportan en los infantes ENI.

## Referencias

1. Costa-Carvalho, B. T., Viera, H. M., Dimantas, R. B., Arslanian, C., Naspitz, C. K., Solé, D., y Carneiro-Sampaio, M. M. (1996). Transfer of IgG subclasses across placenta in term and preterm newborns. *Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biológicas*, 29(2), 201-204.
2. Delves, P. J., y Roitt, I. M. (2000). The immune system. *New England journal of medicine*, 343(1), 37-49.
3. Evans, C., Jones, C. E., y Prendergast, A. J. (2016). HIV-exposed, uninfected infants: new global challenges in the era of paediatric HIV elimination. *The Lancet infectious diseases*, 16(6), e92-e107.
4. Fraser, C., Lythgoe, K., Leventhal, G. E., Shirreff, G., Hollingsworth, T. D., Alizon, S., y Bonhoeffer, S. (2014). Virulence and pathogenesis of HIV-1 infection: an evolutionary perspective. *Science*, 343(6177), 1243727.
5. Mazzola, T. N., da Silva, M. T., Abramczuk, B. M., Moreno, Y. M., Lima, S. C., Zorzeto, T. Q., y Vilela, M. M. (2011). Impaired bacillus Calmette–Guérin cellular immune response in HIV-exposed, uninfected infants. *Aids*, 25(17), 2079-2087.
6. UNAIDS. (2023). *Estadísticas mundiales sobre el VIH. 2023*.
7. World Health Organisation. (2013). Consolidated ARV guidelines 2013. *Geneva: World Health Organization*, 14(7), 269. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/>

## Superovocitos para técnicas de reproducción asistida

**Guadalupe Martínez Juárez\*<sup>1</sup>,  
Rosalina María de Lourdes  
Reyes-Luna<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología de la Reproducción,  
Facultad de Ciencias Biológicas, BUAP, Benemérita  
Universidad Autónoma de Puebla.  
vacha668@gmail.com

**Palabras clave:** *calidad ovocitaria, competencia ovocitaria, ovocito, superovulación.*



La curiosidad por entender el origen de la vida por medio de la reproducción llevó a grandes mentes a conocer y observar a los gametos femeninos y masculinos de diversos mamíferos (1). Así se descubrió que, después de que las células efectuaran el proceso de fecundación, el cigoto resultante de la unión del espermatozoide con el ovocito empezaba a dividirse hasta llegar a la etapa de blastocisto. Chang consiguió la primera Fecundación *in vitro* (FIV) en mamíferos vivos (conejos) (2); a partir de esos experimentos, en la segunda mitad de la década de los años sesenta, comenzaron los trabajos de FIV con gametos



humanos, realizados por Edwards y Steptoe, quienes publicaron los resultados de sus primeras investigaciones sobre la recolección de ovocitos humanos y la FIV (3). En 1976 llevaron a cabo la primera transferencia de embriones de probeta a un útero, pero es hasta 1978 cuando se obtiene un nacimiento exitoso de un humano por FIV. Ya en 1981, la FIV se establecería como un procedimiento clínico. Desde hace más de 42 años, el procedimiento de la FIV ha marcado una revolución en los tratamientos para la esterilidad.

En paralelo, surgieron las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) que refuerzan el procedimiento de la FIV; consecuentemente se han mejorado al implementar procedimientos como la estimulación hormonal para obtener un mayor número de ovocitos desarrollados. Para ello, se ha optado por la administración de gonadotropinas que estimulan la maduración de varios folículos y aumentan el número de ovocitos disponibles para los procedimientos.

En la actualidad, la biología de la reproducción se encamina a resolver problemas de infertilidad a través de las TRA, en donde la fisiología del ovocito ha sido muy investigada para determinar su calidad para ser fertilizado. Dentro de estos estudios se encuentran la maduración nuclear, citoplasmática y morfología, lo cual también refleja la calidad de la célula para desarrollar un embrión dentro de las TRA. Se sabe que la inducción de la ovulación (IO) es un tratamiento que consiste en estimular los ovarios para obtener un mayor número de ovocitos maduros por ciclo; se realiza mediante el suministro de fármacos inyectables en pacientes que presentan alguna disfunción ovárica (4). Esta estimulación ovárica o superovulación (EOC) es controlada y se combina con un coito programado o con la inseminación intrauterina (IIU), como una estrategia para el tratamiento de diversas formas de infertilidad. La idea es desarrollar varios óvulos maduros con la esperanza de que al menos uno de ellos sea fertilizado y se lleve a cabo un embarazo. La estimulación ovárica controlada también es un componente importante en las TRA como FIV, Inyección intracitoplásmica e Inyección intracitoplásmica fisiológica.

La maduración del ovocito involucra la maquinaria transcripcional de moléculas que intervienen en la división celular (meiosis) implicada en el ciclo celular del ovocito que compromete su maduración. Se ha reportado que la calidad de ovocito disminuye cuando son obtenidos por medio de la EOC con las hormonas PMSG y HCG, además de que la inducción sí afecta el evento de fecundación del ovocito ovulado, ya que altera la morfología y calidad ovocitaria, al perturbar el éxito de la fertilización. Dentro de los cambios morfológicos que presentan los ovocitos, está un aumento de tamaño acompañado de la presencia de abundantes células de la granulosa (CG) que se aglomeran y rodean al ovocito, dando una apariencia compacta con múltiples capas de CG (mayor a 4 capas), las cuales cubren la zona pelúcida. También presentan un citoplasma granular uniforme y transparente, con citoplasma total o parcialmente opaco. Algunos ovocitos con primer lóbulo polar presentaron una apariencia amorfa y fragmentada. Con respecto a la zona pelúcida, se presentaba alargada y en ocasiones gruesa. La zona pelúcida gruesa dificulta o impide la entrada del espermatozoide al citoplasma del ovocito. Las CG están implicadas en la maduración de las estructuras celulares que lo conforman. La calidad del ovocito está relacionada en gran medida con la capacidad de ser fecundado. Para que empiece a dividirse satisfactoriamente, debe adquirir la competencia durante su maduración.

El propósito de esta investigación se centró en determinar si la inducción de la superovulación con gonadotropinas, utilizada en una FIV de manera experimental en ratones de la cepa CD-1, tiene efectos negativos sobre la calidad de los ovocitos al determinar la capacidad de ser fertilizados y posteriormente comenzar el desarrollo del embrión hasta blastocisto. Para ello, a un grupo de ratones hembra se les administró PMSG y HCG, se sacrificaron y obtuvieron los ovocitos para analizar su morfología y someterlos a una FIV.

Los resultados evidencian que los ovocitos obtenidos con el tratamiento de inducción hormonal presentan deficiencias para ser fecundados, también se observó que se degradaban rápidamente, esto refuerza que el procedimiento

de estimulación hormonal sí afecta considerablemente la calidad y capacidad del ovocito para ser fertilizado y el subsecuente el desarrollo del embrión. Esto indica que el proceso de la foliculogénesis es alterado cuando se usa un tratamiento hormonal, además que el aumento en el número de ovocitos obtenidos no determina que, entre más ovocitos, exista más calidad, sino lo contrario. Por lo tanto, la estimulación ovárica permite recuperar un mayor número de ovocitos, a diferencia de cuando no se realiza la estimulación hormonal. La EOC en las hembras CD-1 sí altera la morfología de los ovocitos durante su maduración y tiene efectos sobre la calidad ovocitaria, esto disminuye el porcentaje de ovocitos fecundados y tiene efectos negativos en el desarrollo embrionario.

## Referencias

1. De la Barreda, N. J. (2023). *Las células madre: Alquimia celular para una nueva medicina 4ª Edición. Febrero 2023*. Digital Reasons
2. Mata-Miranda, M. M., y Vázquez-Zapién, G. J. (2018). La fecundación in vitro: Louise Brown, a cuatro décadas de su nacimiento. *Revista de sanidad militar*, 72(5-6), 363-365.
3. Moura, MDD, Souza, MDCBD y Scheffer, BB (2009). Reproducción asistida: Un poco de historia. *Revista da SBPH*, 12 (2), 23-42.
4. Pérez-Peña, E., Pérez-Luna, E., Ledezma, K., y Gutiérrez-Gutiérrez, A. (2021). Pasado presente y futuro de la estimulación ovárica en el tratamiento de la infertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(2), 173-179.

# Químicos en la producción y manejo de alimentos: comer o reproducirse

**Edwin Paleta**<sup>\*12</sup>,  
**Palestina Guevara Fiore**<sup>2</sup>,  
**Rosalina Reyes Luna**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología de la Reproducción. <sup>2</sup>Laboratorio de Ecología Evolutiva, Facultad de Ciencias Biológicas, BUAP.  
[edwin.paleta@correo.buap.mx](mailto:edwin.paleta@correo.buap.mx)

**Palabras clave:** salud reproductiva, PFOA, toxicología, medio ambiente.

A lo largo de la historia, la industria de la producción de alimentos ha tenido que recurrir a soluciones ingeniosas para poder obtener los mejores productos posibles, desde que se producen hasta que son consumidos, pues no solo se busca obtener el mejor sabor, los vegetales más grandes o las carnes más suaves y jugosas, sino también mantener estos productos limpios y libres de insectos, hongos o microbios que puedan ser perjudiciales para la salud del consumidor. Para ello, se han aplicado múltiples soluciones a problemáticas tales como la infestación de plagas o el manejo y transporte oportuno para evitar

que los alimentos se descompongan o que sufran daños durante su traslado. Todo esto ha dado rienda suelta a la creatividad e ingenio de diversos científicos y empresas cuyo interés radica en generar ideas que puedan aplicarse en la industria con esos objetivos.

Pero... ¿si te dijera que esas mismas soluciones, de hecho, son un riesgo latente?

Muchos químicos que se continúan utilizando hoy en la industria alimentaria fueron sintetizados y fabricados en una época en la cual el medio ambiente y la salud de las personas no estaban sujetas a las normas y regulaciones que actualmente están vigentes para todos los procesos industriales, con el fin de disminuir riesgos. Además, las empresas gozaban de una mayor libertad en materia ambiental, teniendo muchas veces la responsabilidad de “autorregularse” y crear ellas mismas las normas a seguir. Lamentablemente, la necesidad, así como la poca inversión en alternativas, dieron lugar a problemáticas. A pesar de conocer los efectos negativos de diversos productos químicos utilizados en la industria, como el caso del ácido perfluorooctanoico (PFOA, como es conocido de forma comercial), junto a otros compuestos similares como “químicos eternos”, fueron empleados en la industria debido a su resistencia a varias formas de degradación. Las compañías DuPont y 3M estuvieron involucradas en este proceso (1, 5, 8)

En la década de los 40, el mundo atravesaba un conflicto global. Por esta razón, existía una presión por parte de empresas y gobierno por innovar con el fin de tener ventaja. Como ocurre a menudo, la tecnología aplicada a procesos militares fácilmente puede aplicarse en usos civiles. Por ejemplo, la pintura de tanque requería una fuerte resistencia frente a los elementos de un campo de batalla, no solo por mantener el camuflaje, sino por todo el deterioro que sufren los metales al ser expuestos a lodo, tierra, agua y demás inclemencias del clima; es así como surge un compuesto sintetizado a partir de los alquilos y el flúor, conocido como PFOA o ácido perfluorooctanoico. El PFOA, en la actualidad, es un compuesto

que se utiliza como componente de recubrimientos de uso industrial, es decir, todos aquellos metales, polímeros, tejidos o plásticos que requieran una capa de protección extra son objeto de la aplicación de materiales fabricados a partir del PFOA. En este caso, el teflón es el material más popular y comercializado.

La molécula de PFOA por su estructura química posee una fuerte resistencia frente a distintos tipos de degradación de origen ambiental, química o biológica, así como una afinidad química por diversos tejidos en el cuerpo humano, principalmente el hígado y el suero sanguíneo, donde se adhiere a proteínas como lo es la albúmina. De esta forma, uno de los principales sistemas que se ve afectado es el aparato reproductor, pues la albúmina juega un papel fundamental como componente del semen que da protección a los espermatozoides durante la espermatogénesis; además, *a posteriori*, en el caso de las mujeres, es distribuida por medio de la sangre hacia el aparato reproductor, donde se filtra y causa un efecto disruptor endocrino en el proceso de ovulación (2, 4).

La albúmina juega un papel fundamental en la capacitación de los espermatozoides; de esta manera, la presencia de elevados niveles de ácido perfluorooctanoico causa un efecto disruptor en su función, provocando problemas como malformaciones en los espermatozoides, una baja movilidad y en ocasiones un daño en su estructura. Esto tiene como consecuencia problemas en la fertilidad; incluso, cuando se puede llevar a cabo un embarazo en estas condiciones, el compuesto es capaz de provocar diversas afectaciones en el desarrollo del embrión, tales como problemas en el desarrollo del sistema inmunológico, malformaciones, daños en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC), entre otros, que varían entre grupos de edad y de sexo, dependiendo de la exposición y la fuente de esta (1, 7).

Esto último hace que el PFOA sea un compuesto de interés para la salud reproductiva, ya que causa diversos problemas en la fertilidad. Incluso, esto ha conducido a que las distintas empresas responsables sean llevadas frente a la

justicia. Durante el juicio a DuPont, el abogado que llevaba el caso, Robert Billot, luego de ver cómo afectaba al ganado, accedió a revisar los documentos que la propia DuPont poseía respecto a la seguridad del compuesto, porque podía ser potencialmente peligroso (3, 6). Esto se debió a los diversos problemas de salud que se hicieron evidentes durante el proceso de fabricación de las primeras cantidades de PFOA, cuando un grupo de trabajadores, que fue suministrado con cigarrillos contaminados con el compuesto, desarrollaron sin excepción cáncer en los años posteriores.

También está el caso de una trabajadora embarazada, cuya tarea era limpiar las tinas usadas para sintetizar el químico; ella dio a luz a un bebe con graves deformidades, producto de meses de exposición a cantidades importantes del químico, el cual puede ser absorbido por medio de la piel, las mucosas del aparato respiratorio, así como por ingestión directa. Las pruebas posteriores y los casos que surgieron después, como el de Wilbur Tennant contra DuPont, llamaron la atención de autoridades ambientales y científicas, quienes tomaron cartas en el asunto para regular la producción y estudiar los efectos de su exposición. Luego de una larga batalla de acciones legales, DuPont ha tenido que pagar más de 600 mil millones de dólares a los afectados y encargarse de financiar y apoyar en las labores de investigación y reparación de los daños.

Así, el caso del C8 y DuPont continúa siendo un referente en cuanto a las consecuencias que pueden traer la escasa regulación en materia ambiental por parte de gobiernos y cómo la investigación científica puede ayudarnos a vislumbrar qué otros compuestos que estamos fabricando pueden ser peligrosos para la salud. En el área de la salud reproductiva, la investigación puede tener un papel importante, puesto que la reproducción es fundamental para la sobrevivencia de las especies.

Si actualmente existen químicos dispersos en la naturaleza capaces de causar esterilidad en diversos organismos, además de los humanos, estamos ante una

problemática mundial. Aunque por fortuna ya se están tomando cartas en el asunto, el problema guarda paralelismos con otros contaminantes usados en la industria alimenticia, tales como los pesticidas en los cultivos, el ya vetado Bisfenol A para plásticos y empaques de alimentos, y elementos como el mercurio. Es así como la contaminación por estos compuestos puede ocurrir en varios puntos del proceso de la producción y consumo de alimentos, además de que el peligro aumenta si consideramos que los humanos estamos expuestos a cantidades peligrosas de más de uno de estos compuestos.



## Referencias

1. Brehm, E., y Flaws, J. A. (2019). Transgenerational effects of endocrine-disrupting chemicals on male and female reproduction. *Endocrinology*, 160(6), 1421-1435.
2. Vizcaíno, M. A. C., Gonzalez-Comadran, M., y Jacquemin, B. (2016). Outdoor air pollution and human infertility: a systematic review. *Fertility and Sterility*, 106(4), 897-904.
3. Martini M. (2022, 10). EcoPress - Periodismo Ambiental. <https://ecopresssl.com/2022/10/30/bilott-el-tenaz-abogado-que-desenmascara-la-contaminacion-mundial-generada-por-gigantes-corporativos/>
4. Mínguez-Alarcón, L., y Gaskins, A. J. (2017). Female exposure to endocrine disrupting chemicals and fecundity: a review. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 29(4), 202.
5. Post, G. B., Cohn, P. D., y Cooper, K. R. (2012). Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: a critical review of recent literature. *Environmental research*, 116, 93-117.
6. *Right Livelihood*. (2022, 12). Right Livelihood. <https://rightlivelihood.org/the-change-makers/find-a-laureate/robert-bilott/>
7. Sifakis, S., Androutsopoulos, V. P., Tsatsakis, A. M., y Spandidos, D. A. (2017). Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environmental toxicology and pharmacology*, 51, 56-70.
8. Vested, A., Ramlau-Hansen, C. H., Olsen, S. F., Bonde, J. P., Kristensen, S. L., Halldorsson, T. I., y Toft, G. (2013). Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. *Environmental Health Perspectives*, 121(4), 453-458.

# Criopreservación de espermatozoides de *Coturnix coturnix* por medio de vitrificación rápida

**Dulce E. Ramiro Alvarado<sup>1</sup>,  
Andres E. Estay Stange<sup>2</sup>,  
Rosalina Reyes Luna<sup>\*1</sup>.**

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología de la Reproducción, Facultad de Ciencias Biológicas, BUAP. <sup>2</sup>Centro de Conservación de vida silvestre Konkon, Facultad de Ciencias Biológicas, BUAP.  
[rosalina.reyes@correo.buap.mx](mailto:rosalina.reyes@correo.buap.mx)

**Palabras clave:** criopreservación, vitrificación, espermatozoides de aves.

La criopreservación es una técnica que consiste en conservar células o tejidos biológicos a temperaturas entre  $-80$  y  $-196$  °C, para disminuir sus funciones vitales y mantenerlos en condiciones de vida suspendida por tiempo indefinido. Podemos encontrar varias modalidades de la técnica: la vitrificación rápida, que consiste en someter a las células y tejidos a vapores de nitrógeno líquido ( $-80$  °C); la vitrificación ultrarrápida, en donde las células se introducen directamente a nitrógeno líquido ( $-196$  °C); y la congelación, la cual se da cuando la temperatura de preservación se disminuye gradualmente hasta llegar a  $-196$  °C.

En reproducción, la criopreservación se usa para conservar espermatozoides, óvulos y embriones, que serán utilizados en las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). En el caso de espermatozoides de aves, la técnica es de gran utilidad en la producción de aves domésticas o la cría en cautiverio de aves silvestres y aves en riesgo o en peligro de extinción, ya que se pueden almacenar espermatozoides criopreservados para utilizarlos posteriormente para inseminar a hembras. Sin embargo, la supervivencia de las células criopreservadas puede verse afectada por la formación de cristales de hielo intracelular que dañan las estructuras de la célula, provocando su muerte. El uso de crioprotectores elimina la posibilidad de que el agua intracelular forme cristales de hielo, debido a que estos compuestos pueden sustituir el agua de la célula (permeables) o provocar la salida de la misma (no permeables). En espermatozoides de aves, estas técnicas han tenido poco éxito, en comparación con los mamíferos, por ello, el objetivo de este estudio fue determinar la viabilidad y movilidad espermática de espermatozoides de codorniz (*Coturnix coturnix*) vitrificados con el uso de los crioprotectores dimetilsulfóxido (DMSO), glicerol y DMSO+glicerol, y dos medios de cultivo: el diluyente de semen para aves de corral de Beltsville (BPSE, por sus siglas en inglés) y Fluido tubárico humano (HTF, por sus siglas en inglés). El principal propósito es determinar la efectividad de los crioprotectores y medios de dilución, para utilizarlos en la criopreservación por vitrificación rápida de espermatozoides de aves.

Para este trabajo se obtuvieron espermatozoides de 12 ejemplares de codorniz común en los medios BPSE y HTF. Los machos adultos fueron sacrificados de acuerdo con la NOM-033-ZOO-1995. Se les realizó una incisión en la zona ventral para extraer cuidadosamente los conductos deferentes y colocarlos en medio BPSE o HTF a 41 °C, para eliminar el excedente de sangre. Posteriormente, los conductos deferentes se colocaron en tubos eppendorf con los dos medios, en los tubos se fraccionó el tejido, se agitaron e incubaron en baño maría por 10 minutos para que salieran los espermatozoides. A los espermatozoides en suspensión se les determinó la movilidad total, viabilidad, número de esper-

matozoides por mililitro y presencia de otro tipo de células. Se procedió a vitrificar cada una de las muestras de espermatozoides, para ello, se tomaron 350 µl de la suspensión celular de cada uno de los medios utilizados (BPSE y HTF) y se diluyeron en un volumen igual de cada crioprotector. Se procedió a colocar las células en crioviales previamente rotulados y atemperados; a su vez, estos se pusieron en varillas de aluminio que se suspendieron dentro del tanque de nitrógeno líquido (NL) durante 10 minutos para que el vapor congelara las muestras. Posteriormente se sumergieron en el NL. Después de 30 días de criopreservación, las muestras se desvitrificaron; para ello, a los crioviales se les agregó un volumen igual del medio de incubación y se colocaron a 41 °C por 10 minutos. Se evaluó la viabilidad y movilidad total en cada muestra.

En las muestras control, la viabilidad no presentó diferencia con el uso de los dos medios, sin embargo, sí hubo diferencia significativa al comparar la movilidad de los espermatozoides en los medios utilizados. El medio HTF (23%) dio mejores resultados con respecto a BPSE (19%), a pesar de que este último es un medio diseñado para la incubación de los espermatozoides de aves. Cuando se compararon los valores de viabilidad entre el control y la desvitrificación se determinó que la criopreservación afectó significativamente la viabilidad de los espermatozoides, ya que los porcentajes fueron menores a los del control (54%). De esta forma, el grupo en donde se utilizó DMSO + glicerol como crioprotector fue el que dio el valor más alto (33%); por su parte, el grupo donde se solo se empleó el glicerol arrojó los porcentajes más bajos (25%). Con respecto a la movilidad espermática, se observó que existe una diferencia significativa al comparar el control (40%) con las células desvitrificadas, en donde el crioprotector que dio mejores resultados fue el glicerol (17%), mientras que el más bajo fue el DMSO (11%).

La función de un espermatozoide es fecundar a un óvulo, para de esta forma perpetuar la especie; para ello, es necesario que el espermatozoide esté en condiciones adecuadas de movilidad y viabilidad para fertilizar un óvulo. De esta

forma, se podrán mantener estos valores en los medios utilizados para su incubación, para que después de su criopreservación puedan ser usados en reproducción asistida.

En el presente trabajo, se observó que la viabilidad y la movilidad espermática de *Coturnix coturnix* disminuyen de manera considerable después de la criopreservación. Los resultados más altos de movilidad se obtuvieron con glicerol y en viabilidad glicerol+DMSO, al usarlos como crioprotectores.

De acuerdo con la literatura (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) y los resultados obtenidos, cada especie de ave requiere el uso de distintos crioprotectores y medios de incubación, ya que los resultados son diferentes entre especies. Se requieren más estudios en el caso de *Coturnix coturnix* debido a que los datos reportados son bajos y no siguen el mismo comportamiento que los espermatozoides de otras especies de aves con el uso de los crioprotectores tradicionalmente utilizados.

## Referencias

1. Blanch, E., Tomás, C., Casares, L., Gómez, E. A., Sansano, S., Giménez, I. y Mocé, E. (2014). Development of methods for cryopreservation of rooster sperm from the endangered breed “Gallina Valenciana de chulilla” using low glycerol concentrations. *Theriogenology*, 81(9), 1174–1180.
2. Duchi, N., Poto, A., Peinado-Begoña R., y Almela- Veracruz, L. (2009). Estudios preliminares sobre la influencia del tipo de descongelación en el semen de gallo murciano. *Archivos de Zootecnia (España)*, 58(1), 541-544.
3. Han, X. F., Niu, Z. Y., Liu, F. Z., y Yang, C.S. (2005). Effects of diluents, cryoprotectants, equilibration time and thawing temperature on cryopreservation of duck semen. *International Journal of Poultry Science* 4(4), 197–201.
4. Herrera, J., Quintana, J., López, M., Betancourt, M., y Fierro, R. (2005). Individual cryopreservation with dimethyl sulfoxide and polyvinylpyrrolidone of ejaculates and pooled semen of three avian species. *Archives of Andrology*, 51(5), 353-360.
5. Iaffaldano, N., DiIorio, M., Miranda, M., Zaniboni, L., Manchisi, A., y Cerolini, S. (2016). Cryopreserving turkey semen in straws and nitrogen vapor using DMSO or DMA: effects of cryoprotectant concentration, freezing rate and thawing rate on post-thaw semen quality. *British Poultry Science*. 57(2), 264–270
6. Long, J. (2006). Avian Semen Cryopreservation: ¿What Are the Biological Challenges? *Poultry Science*, 85(2), 232-236.
7. Long, J.A., Purdy P.H., Zuidberg, K., Hiemstra, S.J., Velleman, S.G., y Woelders H. (2014). Cryopreservation of turkey semen: effect of breeding line and freezing method on post-thaw sperm quality, fertilization, and hatching. *Cryobiology*, 68(3), 371–378.

# El hipocampo, un neuroregulador de las funciones reproductivas

**Estrella del Mar Castillo-López\*<sup>1</sup>,  
Lorena Milflores Flores<sup>2</sup>,  
Ubaldo Quiróz López<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Histofisiología, <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular. Facultad de Ciencias Biológicas, BUAP, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. [castillo.estrella@outlook.es](mailto:castillo.estrella@outlook.es)

**Palabras clave:** hipocampo, enfermedades neurodegenerativas, infertilidad.

La reproducción es un proceso por el cual los seres vivos producen nuevos individuos semejantes a los progenitores, asegurando la perpetuación de las especies. En los mamíferos, este proceso se da por la participación de un macho y una hembra, quienes aportan un gameto que formará el cigoto, un espermatozoide y un óvulo respectivamente. En las hembras, la liberación del óvulo se da a partir de la interacción de diversas estructuras en el cerebro como el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios, formando una comunicación neuroendocrina, en donde las hormonas se segregan al torrente sanguíneo, las cuales estimulan

o inhiben la actividad de dichas estructuras. Aunado a este control, se ha identificado una vía neural directa entre el Sistema Nervioso Central y las gónadas, cuya función es una regulación fina de las funciones gonadales; en ella, participan los nervios que transportan información de tipo sensorial, entre otras. Se sabe ya el papel del hipotálamo en la comunicación neuroendocrina (1,2,3), pero ¿qué es lo que sucede con otras estructuras cerebrales?, ¿cómo afecta la vía neural en las funciones gonadales? El hipocampo aún no se considera participe en la regulación de la reproducción, sin embargo, estudios han mostrado que, en la enfermedad de Huntington (1), se observan disfunciones cognitivas que se asocian con la neurodegeneración del hipocampo; interesantemente también se presentan disfunciones gonadales.

Para ello, estudiamos la participación del hipocampo como una estructura que interacciona con otras del cerebro, así como en los cambios en los parámetros de pubertad, memoria y aprendizaje, fertilidad, niveles hormonales y morfología ovárica de las ratas. La hipótesis fue que los trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia son el resultado de un déficit del desarrollo neurológico, pues se presentan lesiones en el hipocampo ventral a los 7 días de edad. Se realizó una cirugía a ratas de 21 días de edad mediante una administración bilateral de ácido iboténico (agonista de receptores NMDA) directamente en el hipocampo ventral (HV) y/o dorsal (HD), teniendo en cuenta que a los 21 días de edad las estructuras cerebrales están casi maduras. A los 30 días de edad, todos los grupos se sometieron a pruebas de reconocimiento de objetos novedosos (NORT). Los resultados de la prueba de memoria NORT mostraron una disminución en la memoria a corto y largo plazo en los animales de los grupos con lesión del hipocampo ventral o dorsal, en comparación con sus respectivos controles y al grupo control absoluto. De igual manera, presentaron una disminución significativa en la densidad de espinas dendríticas en la región CA1 en comparación con la región CA3, además de un retraso en la edad de la pubertad. Cada animal se sometió a pruebas de fertilidad, siendo 6 pruebas el número máximo. Se observó que la lesión con ácido iboténico, realizada en las regiones del hipocampo dorsal



en las ratas de 21 días de vida postnatal, provocó un aumento en el número de oportunidades de preñez realizadas por animal, en comparación con su grupo control y el grupo de animales intacto (TA). La tasa del número de preñez se redujo en animales con lesión en hipocampo dorsal, siendo solo 3 individuos los que alcanzaron un éxito de preñez en la tercera prueba.

En cuanto al análisis del crecimiento folicular, nuestros resultados mostraron que los animales con lesión en HV y HD presentaron una menor población de folículos en crecimiento y un incremento del porcentaje de folículos con características atrésicas. También observamos una mayor concentración de testosterona en animales lesionados en HV y HD, en comparación con sus grupos controles. Curiosamente, la secreción ovárica no es similar para las tres hormonas esteroideas estudiadas, pues observamos que los niveles de  $E^2$  y progesterona ( $P^4$ ) se encuentran disminuidos en los animales experimentales, en comparación con los grupos controles y los animales intactos, así como una disminución en las concentraciones de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

Aún nos falta mucho por comprender sobre los misterios que atañen a las funciones reproductivas y su comunicación con otras estructuras del cerebro, ya que probablemente tengan una participación importante en enfermedades neurodegenerativas y la infertilidad. Por otro lado, los porcentajes de esta última a nivel mundial han aumentado sostenidamente durante las últimas décadas, lo que resulta sumamente preocupante. En el caso de nuestro país y del estado de Puebla, atender los trastornos de la fertilidad es un verdadero reto porque requiere de tratamientos muy especializados y costosos. La salud sexual y reproductiva implican también obtener una salud integral que abarca implicaciones psíquicas y sociales en la salud de las mujeres. En el estado de Puebla existen pocos estudios que muestren la prevalencia e incidencia de enfermedades de salud reproductiva asociadas a enfermedades neurodegenerativas, porque usualmente no se les da este enfoque.

Sin duda, es necesario brindar argumentos sólidos que permitan a la comunidad científica y médica visualizar las enfermedades neurodegenerativas y reproductivas con un enfoque integral, dadas sus relaciones anatomofuncionales. En consecuencia, se pueden desarrollar nuevas estrategias terapéuticas accesibles para la sociedad, con el fin de reducir la problemática de la infertilidad y las enfermedades neurodegenerativas, tanto en hombres como en mujeres.

## Referencias

1. Domínguez R., Morales L., y Cruz M. (2003). Ovarian Asymmetry. *Annual Review of Biomedical Sciences*, 5: 95-104.
2. Kang, S. K., Choi, K. C., Yang, H. S., y Leung, P. C. K. (2003). Potential role of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH)-I and GnRH-II in the ovary and ovarian cancer. *Endocrine-related cancer*, 10(2), 169-177.
3. Palermo, R. (2007). Differential actions of FSH and LH during folliculogenesis. *Reproductive biomedicine online*, 15(3), 326-337.
4. Selvaraj, K., Manickam, N., Kumaran, E., Thangadurai, K., Elumalai, G., Sekar, A., y Kandasamy, M. (2020). Deterioration of neuroregenerative plasticity in association with testicular atrophy and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis in Huntington's disease: A putative role of the huntingtin gene in steroidogenesis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 197, 105526.

# Los nervios sensibles al picor de los chiles podrían regular el crecimiento y división de células testiculares

**Germán León-López\*<sup>2</sup>, Rosalina María de Lourdes Reyes-Luna<sup>1</sup>, Juan Carlos Flores-Alonso<sup>3</sup>, Ubaldo Quiróz-López<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología de la Reproducción, Facultad de Ciencias Biológicas, BUAP, Puebla, Puebla, México.

<sup>2</sup>Laboratorio de Histofisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, BUAP, Puebla, Puebla, México. <sup>3</sup>Laboratorio de Biología de la Reproducción, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Metepec, Puebla, México.  
[mvecno\\_10@hotmail.com](mailto:mvecno_10@hotmail.com)

**Palabras clave:** cáncer testicular, capsaicina, nervios.

• Alguna vez has consumido frutos frescos o procesados del género *Capsicum* comúnmente llamados en México y Latinoamérica como chiles o ají? Si tu respuesta ha sido sí, es probable que recuerdes la sensación que te produce al comerlos.

Esa sensación de ardor, picor o calor localizado se debe a la unión de una sustancia presente en la mayoría de los chiles llamada capsaicina. Las fibras

nerviosas localizadas en la lengua y cavidad oral se encargan de transmitir información sobre estímulos de dolor, térmicos y de presión (9).

Estas fibras nerviosas sensibles a capsaicina no solo se encuentran en la cavidad oral, también se ubican en varias regiones y órganos del cuerpo, incluyendo los órganos reproductivos del varón (4,5).

Como ya te imaginarás, varios grupos de investigación científica se han dado a la tarea de estudiar y esclarecer los posibles efectos benéficos o perjudiciales, tanto de la capsaicina, como de las fibras nerviosas que son sensibles a ella (7,10). Como era de esperarse, nuestro grupo de investigación también se unió a esta labor.

Nosotros nos interesamos en investigar el papel que desempeñan las fibras nerviosas sensibles a capsaicina en el crecimiento y división descontrolada de células en el testículo, debido a que son características que comparten la mayoría de los tipos de cáncer.

De manera normal, algunas células en el cuerpo crecen y se dividen para reemplazar células muertas o dañadas; este proceso está regulado por diferentes mecanismos de control (8). En el caso del cáncer, las células con estas características producen tumores, que a su vez pueden invadir otras partes del cuerpo, afectando la salud o en los casos más severos provocando la muerte en pacientes (1,2,6).

Previo a nuestra investigación, otros grupos de científicos ya han investigado y reportado el papel de los nervios sensibles a capsaicina en el desarrollo de algunos tipos de cáncer. Al interrumpir la función de los nervios sensibles a capsaicina en modelos animales con cáncer de piel y de páncreas, el desarrollo de tumores y de la enfermedad se detiene. Sin embargo, estos efectos fueron diferentes en un modelo de cáncer de mama, donde el mismo proceso aceleró el desarrollo de la enfermedad (3).

Nosotros decidimos investigar en un modelo que no se había estudiado antes; un ratón con crecimiento y división descontrolada en las células del testículo. Lo que hicimos fue inducir el crecimiento y división celular mediante la administración de extracto acuoso de una planta llamada *Echeveria gibbiflora*, posteriormente interrumpimos la función de las fibras nerviosas sensoriales con una dosis alta de capsaicina. Para poder comparar nuestros resultados, a un segundo grupo le administramos el extracto acuoso de la planta para inducir crecimiento y división celular, pero no interrumpimos la función de los nervios sensibles a capsaicina. A un tercer grupo le aplicamos únicamente solución salina y un cuarto grupo permaneció sin ningún tratamiento.

Los resultados coinciden con lo obtenido por el grupo de investigación con el modelo de cáncer de mama. En los ratones que se les indujo el crecimiento y división celular con el extracto de *Echeveria gibbiflora* y posteriormente se interrumpió la función de los nervios sensibles a capsaicina, observamos mayor crecimiento y división celular dentro de los compartimentos del testículo. Mientras tanto, a los que solamente se les indujo crecimiento y división celular, presentaron datos similares a los de los ratones a los que administramos solución salina y los ratones que no recibieron ningún tratamiento.

Con nuestros resultados concluimos que los nervios sensibles a capsaicina de alguna manera están involucrados en el control del crecimiento y la división de células testiculares. De igual manera, podrían participar en procesos relacionados con el cáncer.

Como es notorio, aún se necesita realizar más experimentos para poder generar una conclusión más completa. Hasta el momento no podríamos decir con exactitud que si consumes mucho picante corres riesgo de desarrollar enfermedades como el cáncer, pero quizá te estamos proporcionando una evidencia más de que los nervios sensibles a capsaicina sí podrían estar involucrados en el desarrollo de este tipo de enfermedades.

## Referencias

1. Carter, B. Z., Wang, R. Y., Schober, W. D., Milella, M., Chism, D. y Andreeff, M. (2003). Targeting surviving expression induces cell proliferation defect and Subsequent Cell death involving mitochondrial pathway in myeloid leukemic cells. *Cell cycle*, 2(5), 486-491.
2. Chao, D. L., Sanchez, C. A., Galipeau, P. C., Blount, P. L., Paulson, T. G., Cowan, D. S., ... y Reid, B. J. (2008). Cell proliferation, cell cycle abnormalities, and cancer outcome in patients with Barrett's esophagus: a long-term prospective study. *Clinical Cancer Research*, 14(21), 6988-6995.
3. Erin, N., Boyer, P. J., Bonneau, R. H., Clawson, G. A. y Welch, D. R. (2004). Capsaicin-mediated denervation of sensory neurons promotes mammary tumor metastasis to lung and heart. *Anticancer research*, 24(2B), 1003-1010.
4. Gerendai, I., Banczerowski, P. y Halász, B. (2005). Functional significance of the innervation of the gonads. *Endocrine*, 28(3), 309-318.
5. Gerendai, I., Toth, I. E., Boldogkői, Z., Medveczky, I. y Halasz, B. (2000). Central nervous system structures labelled from the testis using the transsynaptic viral tracing technique. *Journal of neuroendocrinology*, 12(11), 1087-1095.
6. Golias, C. H., Charalabopoulos, A. y Charalabopoulos, K. (2004). Cell proliferation and cell cycle control: a mini review. *International journal of clinical practice*, 58(12), 1134-1141.
7. Peterson, S. C., Eberl, M., Vagnozzi, A. N., Belkadi, A., Veniaminova, N. A., Verhaegen, M. E. y Wong, S. Y. (2015). Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell stem cell*, 16(4), 400-412.
8. Reinke, J. M. y Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration. *European surgical research*, 49(1), 35-43.
9. Salazar, H., Oseguera-Juara, A. y Rosenbaum, T. (2009). El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor. *Rev neurik*. 48(7), 357-364.

10. Saloman, J. L., Albers, K. M., Li, D., Hartman, D. J., Crawford, H. C., Muha, E. A. y Davis, B. M. (2016). Ablation of sensory neurons in a genetic model of pancreatic ductal adenocarcinoma slows initiation and progression of cancer. *Proceedings of the national academy of sciences*, 113(11), 3078-3083.

# La importancia del ADN espermático en el éxito reproductivo

**Juan Carlos Flores Alonso\*<sup>1</sup>,  
Leslie Azarel Chaltel-Lima<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología de la Reproducción, Centro de Investigación Biomédica de Oriente – Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, México.  
[juan.floresal@imss.gob.mx](mailto:juan.floresal@imss.gob.mx)

**Palabras clave:** espermatozoide, infertilidad, ADN espermático, aborto, malformaciones.



A nivel mundial, tres de cada diez parejas en edad reproductiva pueden sufrir alteraciones en la función del aparato reproductor, causando infertilidad, la cual conduce a problemas sociales, psicológicos y económicos. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), una pareja se considera infértil si después de 12 meses de mantener relaciones sexuales regulares, sin el uso de algún método anticonceptivo, la mujer no logra embarazarse (4). Se piensa que en las parejas infértiles el 40% corresponde a factores femeninos, 40% a factores masculinos y el 20% restante a la combinación de ambos (3). Aunque el aporte del padre y



madre constituye el mismo porcentaje, el factor femenino es el más estudiado debido a que la mujer lleva a cabo la gestación, dejando de lado los factores masculinos que pueden intervenir en el éxito reproductivo y en la salud de las y los recién nacidos.

Se han identificado múltiples causas que pueden afectar la fertilidad masculina, entre las que destacan la alimentación, la exposición a toxinas y a radiaciones, tratamientos farmacológicos, disfunción eréctil, enfermedades infecciosas, obstrucción de los conductos por donde se desplazan los espermatozoides durante la eyaculación y alteraciones en el material genético del espermatozoide (ADN espermático). A través del ADN espermático, el varón contribuye con el 50% de la información genética necesaria para la formación de un nuevo individuo. Por lo tanto, la integridad del ADN es muy importante para un sano desarrollo.

Durante los últimos años, la integridad del ADN espermático ha sido de gran interés en el campo del estudio de la infertilidad. Múltiples estudios han demostrado que las alteraciones en la organización del material genético del espermatozoide son la causa de más del 20% de los casos de infertilidad masculina (1). Además, reportes científicos han evidenciado que los espermatozoides de varones que presentan más del 30% de alteraciones en el ADN requieren asistencia médica para concebir, además de que hay mayor riesgo de aborto (2). Además, estudios han confirmado que afectaciones en el ADN espermático predisponen al desarrollo de malformaciones en el recién nacido y alteraciones en la salud en las etapas pediátricas y juveniles como lo son obesidad, cáncer y afectaciones a la salud mental

La formación de un espermatozoide se lleva a cabo en los testículos e involucra una serie de procesos que son altamente controlados, con la finalidad de generar una óptima movilidad, una estructura normal y una adecuada compactación del ADN espermático. A su vez, esto le permite al espermato-

zoide fecundar el óvulo, resguardando la integridad genética y facilitando el transporte del ADN paterno integro durante las relaciones sexuales. Cabe resaltar que los espermatozoides con empaquetamiento anormal del ADN o con alteraciones en su formación son eliminados por un proceso de muerte celular programado denominado apoptosis.

Los factores que comprometen la fertilidad masculina y que incrementan las alteraciones en el ADN espermático son el tabaquismo, la contaminación ambiental, la abstinencia sexual prolongada y la obesidad. Este último ha tenido mayor relevancia debido a un incremento en la población masculina con esta enfermedad. Diversos estudios han demostrado que la obesidad puede perjudicar la fertilidad masculina a través de un mayor riesgo de padecer disfunción eréctil o daños en la calidad del espermatozoide, mediante alteraciones hormonales y acumulación de tejido graso en el escroto (tejido que cubre al testículo) lo cual incrementa la temperatura testicular, afectando de manera negativa la formación del espermatozoide.

La fertilidad masculina se evalúa a través de la espermatobioscopia directa, que es una técnica que analiza la cantidad, la movilidad y la morfología de espermatozoides en una muestra de semen, aunque no permite detectar la presencia de alteraciones en el ADN espermático, que, como se mencionó anteriormente, juega un papel importante en la concepción y desarrollo de la o el bebé. Sin embargo, con el desarrollo científico y tecnológico se han podido desarrollar técnicas más precisas que permiten estudiar defectos en el ADN del espermatozoide, no obstante, aún no son consideradas como análisis de rutina debido a la complejidad, disponibilidad de equipos y de personal capacitado, además del alto costo monetario.

El incremento en el número de parejas infértiles ha dado origen a la aparición de centros hospitalarios que ofrecen técnicas de reproducción asistida, que son metodologías que sustituyen a la fecundación natural. Sin embargo, el uso y

éxito de estas técnicas depende en gran medida de la calidad del material genético de los espermatozoides. Por lo tanto, es importante resaltar la importancia del factor masculino en la pareja infértil, ya que la fecundación con un espermatozoide con ADN dañado puede comprometer la calidad y la supervivencia del embrión, así como reducir las probabilidades de un embarazo, incrementar la posibilidad de un aborto, desarrollar malformaciones en el recién nacido, y aumentar la predisposición de enfermedades en etapas juveniles y adultas como el cáncer.

En conclusión, los factores ambientales, alimenticios y sociales afectan la calidad genética del espermatozoide, lo cual puede comprometer el sano desarrollo del recién nacido. Por lo tanto, las investigaciones en la integridad del ADN espermático, que generen nuevas metodologías más accesibles para su evaluación, son de mucha importancia en la valoración de todos los varones previo a la búsqueda de un embarazo o en el uso de una técnica de reproducción asistida..

## Referencias

1. Adler, A., Roth, B., Lundy, S. D., Takeshima, T., Yumura, Y., y Kuroda, S. (2023). Sperm DNA fragmentation testing in clinical management of reproductive medicine. *Reproductive Medicine and Biology*, 22(1), e12547.
2. Busnelli, A., Garolla, A., Di Credico, E., D'Ippolito, S., Merola, A. M., Milardi, D., y Di Simone, N. (2023). Sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: Results from a multicenter case–control study. *Andrology*.
3. Erdoğan, K., Sanlier, N. T., y Sanlier, N. (2023). Are epigenetic mechanisms and nutrition effective in male and female infertility?. *Journal of Nutritional Science*, 12, e103.
4. World Health Organization: WHO. (2023, 3 abril). Infertility. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.

# Participación de la kisspeptina ovárica en el envejecimiento ovárico y su relación con la inervación simpática del ovario

**Daniela Fernandois<sup>1</sup>, Fernanda Cuevas<sup>1</sup>, Eun Kyung NA<sup>1</sup>, Alfonso Humberto Paredes Vargas<sup>\*1</sup>.**

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurobioquímica, Depto. Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Santiago, Universidad de Chile.  
aparedes@ciq.uchile.cl

**Palabras clave:** envejecimiento reproductivo, desarrollo folicular, infertilidad.

**E**l funcionamiento del reloj biológico que establece el cese de la función ovárica es hasta ahora desconocido. Si bien hay bastante información en la literatura sobre la regulación endocrina (3,4), poco se sabe sobre la regulación nerviosa del ovario durante el envejecimiento reproductivo. La comprensión de este proceso es muy relevante, ya que la mujer ha decidido posponer la maternidad hasta después de los 30 años de edad, hacia una etapa denominada subfertilidad. Esta etapa se caracteriza por la disminución de la tasa de natalidad y el bajo porcentaje de éxito que presentan los programas de fertilización *in vitro*,

caracterizado también, por una disminución en el proceso de ovulación. Por lo tanto, resulta importante no solo comprender el proceso del envejecimiento reproductivo, sino también los mecanismos que establecen el cese de la función ovárica. En particular, en este trabajo se analiza el rol del sistema kisspeptidérgico y el sistema nervioso simpático (SNS) en el periodo de subfertilidad.

Kisspeptina (KP) es un péptido que gatilla el inicio de la pubertad en mamíferos y actúa a nivel hipotalámico, regulando el eje hipófisis-gónada. La falta de KP o mutaciones en su receptor (KissR) produce infertilidad, debido a que KP induce la liberación de gonadotropinas. Por otro lado, el ovario también expresa el sistema kisspeptidérgico (KP/KissR), pero su función en la gónada no es del todo conocida. KP y su receptor KISS1R se expresan en el ovario de diferentes especies, incluidos humanos, monos y roedores. Además, se ha demostrado que los niveles de mRNA de KP varían durante el ciclo estral en el ovario de ratas Sprague-Dawley y de monos Macacos Rhesus, aumentando en el momento previo a la ovulación y relacionándose con el proceso ovulatorio y con la producción de progesterona. En el laboratorio hemos demostrado que KP intraovárica se incrementa a medida que aumenta la edad durante el periodo subfétil. También se presentó evidencia del aumento del mRNA que codifica para el transcrito de KP y de KissR en ovario de ratas en periodo subfétil e infértil, comparada con ratas fértiles.

Fernandois y colaboradores publicaron resultados que muestran un aumento de la actividad nerviosa simpática del ovario. Esto se correlaciona positivamente con el aumento de KP ovárico y concuerda con un estudio de Ricu y colaboradores que demostraron que la expresión de KP en el ovario aumenta después de estimulación  $\beta$  adrenérgica *in vitro*, sugiriendo que KP es regulada por el SNS (1).

Por otro lado, al bloquear la actividad beta-adrenérgica en el periodo de subfertilidad, cuando precisamente está aumentada, la administración de propranolol (antagonista beta-adrenérgico) mejora la función ovárica en ratas, favo-

reciendo el desarrollo folicular. Ahora, considerando que la KP ovárica está bajo el control de inervación simpática, hipotetizamos que **KP podría estar disminuyendo el desarrollo folicular durante el envejecimiento reproductivo**. Para probar esta hipótesis, diseñamos experimentos, utilizando estimulación *in vivo* con KP o su antagonista P234, administrado directamente en la bursa del ovario de ratas subfértiles durante 28 días. Los resultados mostraron que la administración de KP disminuye el desarrollo folicular, principalmente el número de folículos antrales, mientras que la administración de P234 lo aumenta. Este efecto fue corroborado al desnervar el ovario (simpatectomía ovárica). El tratamiento con propranolol disminuyó la expresión de kisspectina, favoreciendo el desarrollo folicular.

Para estudiar el mecanismo por el cual KP puede regular el desarrollo folicular, se estudió los niveles del receptor de FSH (FSHR) en los ovarios incubados *in vitro* por 8 horas con KP. El resultado obtenido fue que KP previene la inducción de FSHR, por lo tanto, disminuye la población de folículos en crecimiento, por una menor respuesta a los niveles de FSH.

Estos resultados están de acuerdo con estudios en ratones Kiss1R haplo-insuficientes (2), donde la actividad kisspetidérgica está disminuida. En estos animales se observa una pérdida temprana de ovocito, folículos primordiales y antrales a los 8 meses de edad, lo que demuestra que estos ratones pueden presentar una falla ovárico-prematura (pérdida acelerada de la población folicular) a pesar de mantener niveles normales de gonadotropinas circulantes. Esto podría significar que la falta de acción inhibitoria de KP sobre la expresión de FSHR inducida por el sistema simpático conduce a una mayor pérdida de folículos a lo largo de la vida reproductiva y podría causar falla ovárica prematura y acelerar el envejecimiento ovárico.

En conclusión, el sistema nervioso simpático y el sistema kipeptidérgico se complementan para regular la función ovárica y la dinámica folicular durante el

periodo subfértil en la rata. Los mecanismos involucrados en estos procesos no están aún dilucidados. Aquí se presenta evidencia de que KP disminuye la expresión del receptor a FSH, mientras que en la literatura se ha descrito que el SNS la aumenta (1,5). En la actualidad, las mujeres han pospuesto la maternidad hacia la ventana de subfertilidad, para obtener un mayor éxito en la tasa de natalidad, sugerimos que se deberían considerar nuevos estudios para determinar si la administración farmacológica de un bloqueador  $\alpha$  adrenérgico y un antagonista de KP pueden favorecer el desarrollo folicular y la tasa de natalidad durante el periodo subfértil.

## Referencias

1. Fernandois, D., Na, E., Cuevas, F., Cruz, G., Lara, H. E., y Paredes, A. H. (2016). Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats. *J Endocrinol*, 228(3), 161-170.
2. Gaytan, F., Garcia-Galiano, D., Dorfman, M. D., Manfredi-Lozano, M., Castellano, J. M., Dissen, G. A., y Tena-Sempere, M. (2014). Kisspeptin receptor haplo-insufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion. *Endocrinology*, 155(8), 3088-3097.
3. Gershon, E., y Dekel, N. (2020). Newly identified regulators of ovarian folliculogenesis and ovulation. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4565.
4. Kaprara, A., y Huhtaniemi, I. T. (2018). The hypothalamus-pituitary-gonad axis: Tales of mice and men. *Metabolism*, 86, 3-17.
5. Mayerhofer, A., Dissen, G. A., Costa, M. E., y Ojeda, S. R. (1997). A role for neurotransmitters in early follicular development: induction of functional follicle-stimulating hormone receptors in newly formed follicles of the rat ovary. *Endocrinology*, 138(8), 3320-3329.



# Heparina ¿puede beneficiar a la maduración *in vitro* de ovocitos de ratas obesas?

**Alain Priego Cortés<sup>\*1</sup>, Angélica Trujillo Hernández<sup>2</sup>, Yvonne Claudine Ducolomb Ramírez<sup>3†</sup>, Rosalina María de Lourdes Reyes Luna<sup>4</sup>.**

<sup>1</sup>Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana. <sup>2</sup>Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. <sup>3</sup>Departamento de Biología de la Reproducción, División Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. <sup>4</sup>Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma Metropolitana.  
[alain.priego.cortes@gmail.com](mailto:alain.priego.cortes@gmail.com)

**Palabras clave:** obesidad, ovocito, maduración *in vitro*, heparina.

La obesidad es considerada la epidemia del siglo XXI. Esta enfermedad se caracteriza por un aumento patológico de grasa corporal. En México, los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2018 (1) muestran que en adultos (personas de 20 años y más) el 36.6% de las mujeres presentaban sobrepeso y el 40.2% obesidad. La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y alteraciones en la salud reproductiva.

En las mujeres, las condiciones en las que se desarrolla el ovocito impactan sobre este. Por lo tanto, en la obesidad, el ovocito se desarrolla en condiciones adversas, lo que afecta su metabolismo y maduración, así como su capacidad para ser fecundado y desarrollar un embrión. Es así como las mujeres con obesidad pueden presentar una mayor cantidad de ovocitos apoptóticos, ovocitos de menor tamaño y número de ovocitos maduros. Por esta razón, las mujeres con obesidad son candidatas a técnicas de reproducción asistida (TRA). Sin embargo, estas mujeres requieren dosis mayores de hormonas (gonadotropinas) para lograr la estimulación de los ovarios, recuperando un bajo número de ovocitos maduros, por lo que se reduce el porcentaje de éxito de las TRA. Es aquí donde la maduración *in vitro* de ovocitos surge como una alternativa al tratamiento de mujeres con obesidad sometidas a TRA.

Desde el desarrollo fetal, las mujeres cuentan con la mayor cantidad de ovocitos que tendrán en su vida. En esta etapa, los ovocitos comienzan la primera división de la meiosis y se quedan detenidos en la etapa de diploteno de la profase I. Posteriormente, al nacer, la cantidad de ovocitos se reduce; en la pubertad, cuando por acción de la hormona luteinizante (LH), los ovocitos reanudan la meiosis, terminando la primera división meiótica y progresando hasta la etapa de metafase II de la segunda división de la meiosis, para posteriormente ser ovulados. A este proceso de reinicio de la meiosis de los ovocitos hasta la mitosis II se le conoce como “maduración de los ovocitos”; en cambio, cuando se lleva a cabo en condiciones de laboratorio, se le conoce como “maduración *in vitro* de ovocitos” (MIV).

Para realizar la MIV se utilizan medios en los que se cultivan los ovocitos inmaduros, los cuales cuentan con compuestos químicos que promueven la maduración de los ovocitos. Uno de estos compuestos es la heparina; se ha observado que, al incluirse en los medios de cultivo, puede actuar como un factor de maduración, regulando las señales intracelulares que inducen la reanudación de la meiosis. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue analizar los efectos

de la heparina sobre la maduración *in vitro* de ovocitos obtenidos de ratas con obesidad genética.

Utilizamos un modelo de obesidad genética, la rata obesa Zucker (en inglés llamada Obese Zucker Diabetic Fatty [OZDF]), la cual tiene una mutación en el gen del receptor de leptina. Los animales que la presentan de forma homocigótica recesiva (fa/fa) carecen de este receptor, lo que produce el desarrollo de hiperfagia (no sienten saciedad al comer) y obesidad. También, utilizamos ratas Long Evans (LE) y ratas delgadas Zucker o Lean Zucker Diabetic Fatty (LZDF) como grupos control, todas las ratas con una edad de 120 días. A su vez, los tres grupos (LE, LZDF y OZDF) se dividieron en dos subgrupos. Uno sin estimulación hormonal y otro con estimulación ovárica por medio de la administración de gonadotropina coriónica de yegua preñada (PMSG) y gonadotropina coriónica humana (HCG). En ambos casos se recuperaron los ovocitos inmaduros por disgregación del ovario; en el caso de los animales con estimulación ovárica, se obtuvieron ovocitos maduros u ovulados directamente del oviducto. Para analizar el efecto de la heparina en la MIV de ovocitos, los ovocitos inmaduros recuperados de cada grupo se separaron aleatoriamente en cuatro tratamientos: medio TLP sin heparina, TLP + 1 mg/ml de heparina, TLP + 3 mg/ml de heparina y TLP + 6 mg/ml de heparina. La evaluación de la maduración se realizó después de 48 horas de cultivo.

Los resultados mostraron una disminución en el número de ovocitos obtenidos de ovario de ratas obesas en comparación con las ratas delgadas LE ( $17.08 \pm 5.01$  y  $29 \pm 13.16$ , respectivamente). Además, la estimulación con gonadotropinas no mejoró el número de ovocitos recuperados de ovario (LE =  $20.75 \pm 9.11$  y OZDF =  $11.5 \pm 5.96$ ) y se observó una ligera disminución en el número de ovocitos recuperados de oviducto en ratas OZDF (LE =  $9.92 \pm 2.47$ ; LZDF =  $7.92 \pm 4.23$  y OZDF =  $6.17 \pm 3.24$ ). En cuanto a la MIV, en los animales sin estimulación ovárica se observó un aumento en el porcentaje de ovocitos que maduraron en el grupo LE (79.71%) respecto a los grupos LZDF y OZDF (67.16% y 65.13%, respectivamente).

Al comparar el porcentaje de ovocitos que maduraron en los medios con las distintas concentraciones de heparina y el medio TLP sin heparina, no se encontraron diferencias significativas. Por otra parte, en los grupos con estimulación ovárica, el porcentaje de ovocitos de las ratas delgadas LE que maduraron en el medio TLP+1 mg/ml de heparina (72.22%) fue mayor respecto al porcentaje de ovocitos de estos animales que maduraron el medio TLP sin heparina (53.7%). De igual forma, el porcentaje de ovocitos de las ratas OZDF que maduraron en el medio TLP+1 mg/ml de heparina (56.67%) fue mayor respecto al porcentaje de ovocitos de estos animales que maduraron el medio TLP sin heparina (66.67%).

Por lo tanto, podemos concluir que la obesidad se relaciona con una disminución en el número de ovocitos recuperados tanto de ovario (ovocitos inmaduros) como de oviducto (ovocitos maduros) de ratas adultas, efecto que no es revertido por la estimulación ovárica con gonadotropinas. Además, la heparina en una concentración de 1 mg/ml promueve la maduración de los ovocitos tanto de ratas delgadas como de ratas obesas.

## Referencias

1. Shamah-Levy, T., Vielma-Orozco, E., Heredia-Hernández, O., Romero-Martínez, M., Mojica-Cuevas, J., Cuevas-Nasu, L., Santaella-Castell, J. A., y Rivera-Dommarco, J. (2020). *Encuesta nacional de salud y nutrición 2018-19: Resultados nacionales (Primera edición)*. Instituto Nacional de Salud Pública.

## Evidencia de la restricción del crecimiento intrauterino por la obesidad materna en roedores

**Carlos Alberto Ibáñez Chávez<sup>\*1</sup>,  
Lilia Vargas-Hernández<sup>2,3</sup>, Luis  
Antonio Reyes-Castro<sup>1</sup>, Guadalupe  
Leticia Rodríguez González<sup>1</sup>, Elena  
Zambrano<sup>1</sup>.**

*<sup>1</sup>Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. <sup>2</sup>Hospital de Ginecología y Obstetricia No.4 Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>3</sup>Hospital Materno Infantil Magdalena Contreras, Secretaría de Salud de la Ciudad de México. [carlos\\_albertoibc@comunidad.unam.mx](mailto:carlos_albertoibc@comunidad.unam.mx)*

**Palabras clave:** obesidad materna, restricción del crecimiento intrauterino, pequeño para la edad gestacional, tejido adiposo.



La obesidad materna repercute significativamente en el desarrollo prenatal de la descendencia con efectos multidireccionales en el crecimiento fetal. Aunque la asociación entre la obesidad materna y las alteraciones en el crecimiento no ha sido del todo explorada, existe evidencia de que el riesgo de desarrollar ya sea un tamaño perinatal excesivo (3), restricción del crecimiento intrauterino (RCI) o bajo peso al nacer, aumentan conforme el índice de masa corporal (IMC) materno pregestacional rebasa el extremo superior del rango

normal<sup>6</sup>. En el contexto de la obesidad materna, probablemente, la RCI sea una de las complicaciones obstétricas más preocupantes, ya que es una de las principales causas de muerte en recién nacidos y menores de cinco años, además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas como la obesidad y la diabetes en la edad adulta de los descendientes.

Actualmente, el manejo de la RCI se centra en su diagnóstico y seguimiento para definir el momento óptimo de finalizar el embarazo, por lo que es necesario el diseño de medidas efectivas que permitan evitar la RCI en madres obesas. En este contexto, en el Departamento de Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se desarrolló un modelo de obesidad materna con ratas Wistar, empleando hembras recién destetadas que, desde los 21 días de edad y durante los periodos de apareamiento y gestación, fueron alimentadas con una dieta alta en grasa al 25% para el grupo de obesidad materna (OM)<sup>7</sup> o con una dieta estándar con un contenido de grasa del 5% para el grupo control (C). El apareamiento de las hembras se llevó a cabo a los 120 días de edad con machos no experimentales y de fertilidad probada. Para determinar los efectos de la obesidad materna sobre el crecimiento fetal, las hembras fueron eutanizadas a los 19 días de gestación con la finalidad de extraer y pesar los depósitos de grasa maternos. Por otro lado, los fetos fueron pesados y eutanizados inmediatamente por personal con experiencia, mediante procedimientos aprobados previamente por el comité de ética institucional.

Para verificar el impacto de la obesidad materna sobre el desarrollo fetal, en cada grupo experimental se determinó la prevalencia de fetos de tamaño pequeño para su edad gestacional (PEG). Teniendo en cuenta que la condición de PEG es la principal característica de la RCI, los fetos con un peso inferior al percentil 5

---

6 El rango normal o saludable del IMC = [peso corporal en Kg/(estatura en m)<sup>2</sup>] va de 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>, mientras que el sobrepeso se define por un IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> y la obesidad por un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

7 De acuerdo con Zambrano (6), en varios estudios con el modelo experimental descrito, se han observado alteraciones metabólicas y de la composición corporal compatibles con la obesidad en las hembras OM desde los 70 días de edad.

del grupo C ( $< 2.134$  g a los 19 días de gestación) se clasificaron como PEG<sup>8</sup>. Con base en dicho criterio se observó un incremento significativo en la prevalencia de PEG en el grupo OM (53%) respecto al grupo C (13%), lo que demuestra que la obesidad materna constituye un modelo de RCI.

Con la finalidad de encontrar una posible explicación a la RCI en función de las condiciones maternas relacionadas con la obesidad, se llevó a cabo un procedimiento estadístico denominado análisis de regresión y correlación. En dicho procedimiento, se verificó que el peso corporal materno al inicio de la gestación es capaz de predecir el peso fetal al día 19 de gestación. De esta forma, conforme el peso materno al inicio de la gestación se incrementa, se predice una disminución gradual del peso fetal hasta llegar a un punto mínimo, que al rebasarlo con pesos maternos muy elevados se predice un incremento gradual del peso fetal, describiendo una asociación en forma de U. Probablemente, una asociación de este tipo explique por qué en los humanos un IMC elevado puede asociarse a los dos extremos de la alteración del crecimiento fetal como el bajo peso al nacer y la macrosomía.

La principal característica de la obesidad es la acumulación excesiva de grasa corporal, por tal motivo, se cuantificó la cantidad de tejido adiposo materno a los 19 días de gestación. Se observó que la acumulación de grasa fue mayor en el grupo OM ( $54 \pm 5$  g), en comparación con el grupo C ( $15 \pm 2$  g). De acuerdo con estudios previos (5,6), esta acumulación de grasa corporal en el grupo OM se asocia a una alteración en el mecanismo de expansión del tejido adiposo denominada hipertrofia<sup>9</sup>. Dentro del contexto de la obesidad materna, es ampliamente aceptado que las alteraciones en la expansión del tejido adiposo están

---

8 Un peso fetal inferior al percentil 5 en condiciones normales es un indicador de RCI severa, que en la rata Wistar corresponde a 2.134 g a los 19 días de gestación, es decir, a esa edad gestacional se espera que solo el 5% de los fetos presente un peso inferior a dicho valor, de acuerdo con el análisis del peso fetal en el grupo C del presente estudio.

9 El tejido adiposo puede expandirse ya sea por hiperplasia que se define como un aumento en el número de adipocitos, o bien por hipertrofia, esto es, un aumento en el tamaño de los adipocitos.

asociadas a diversos desórdenes metabólicos y hormonales que durante la gestación podrían comprometer el desarrollo fetal (1,2,4,7). Por tal motivo, se realizó un análisis de regresión en el cual se verificó que la cantidad de tejido adiposo materno a los 19 días de gestación es capaz de predecir el peso fetal, encontrándose que conforme la cantidad de tejido adiposo materno aumenta durante la gestación se espera un peso fetal cada vez más bajo.

Si bien el peso corporal materno al inicio de la gestación muestra un impacto multidireccional en el crecimiento intrauterino, la acumulación de tejido adiposo durante la gestación favorece la prevalencia de PEG en la rata Wistar, sugiriendo un impacto directo sobre el crecimiento fetal. El presente estudio soporta la idea de que la obesidad materna ocasiona efectos adversos en el crecimiento intrauterino, destacando la RCI. A partir de estos hallazgos, se podrían plantear estudios experimentales y epidemiológicos que ayuden a explicar las alteraciones en el crecimiento intrauterino, asociadas al estado nutricional materno, y proponer intervenciones que disminuyan la RCI en seres humanos.



## Referencias

1. Christians, J. K., Lennie, K. I., Wild, L. K., y Garcha, R. (2019). Effects of high-fat diets on fetal growth in rodents: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*, 17(1), 39.
2. Sepúlveda, S. E., Crispi, B. F., Pons, G. A., y Gratacos, S. E. (2014). Restricción de crecimiento intrauterino. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(6), 958-963.
3. Lewandowska, M. (2021). Maternal Obesity and Risk of Low Birth Weight, Fetal Growth Restriction, and Macrosomia: Multiple Analyses. *Nutrients*, 13(4).
4. OMS. (2022). En *WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant*.
5. Rodriguez-Gonzalez, G. L., Vargas-Hernandez, L., Reyes-Castro, L. A., Ibanez, C. A., Bautista, C. J., Lomas-Soria, C., y Zambrano, E. (2022). Resveratrol Supplementation in Obese Pregnant Rats Improves Maternal Metabolism and Prevents Increased Placental Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*, 11(10).
6. Zambrano, E., Ibanez, C., Martinez-Samayoa, P. M., Lomas-Soria, C., Durand-Carbajal, M., y Rodriguez-Gonzalez, G. L. (2016). Maternal Obesity: Lifelong Metabolic Outcomes for Offspring from Poor Developmental Trajectories During the Perinatal Period. *Arch Med Res*, 47(1), 1-12.
7. Zhang-Rutledge, K., Mack, L. M., Mastrobattista, J. M., y Gandhi, M. (2018). Significance and Outcomes of Fetal Growth Restriction Below the 5th Percentile Compared to the 5th to 10th Percentiles on Midgestation Growth Ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 37(9), 2243-2249.

# Inmuno protección mediada por la lactancia: transferencia de inmunoglobulinas, linfocitos y bacterias

**Mextli Yoali Bermejo-Haro<sup>\*1,2</sup>,  
Graciela Hernández-Peláez<sup>1</sup>,  
Diana Sarahi De la Merced-  
García<sup>1</sup>, Jonatan Alejandro  
Mendoza-Ortega<sup>1</sup>, Carlos Domín-  
guez-Vanegas<sup>1</sup>, Anayansi Moli-  
na-Hernández<sup>1</sup>, Miguel Ángel  
Nájera-Hernández<sup>1,2</sup>, Rodrigo  
Tonalli Camacho-Pacheco<sup>1,2</sup>,  
Alma Herrera-Salazar<sup>1</sup>, Diana  
Becerril-Soriano<sup>1</sup>, Ricardo Figue-  
roa-Damián<sup>1</sup>, Sandra Rodrí-  
guez-Martínez<sup>2</sup>, Ismael Mancilla-  
Herrera<sup>\*1</sup>.**

<sup>1</sup>Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología (INPer), Ciudad de México. <sup>2</sup>Posgrado en Inmunología, Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.  
immuno.lposgrado@gmail.com; mahi\_25803@yahoo.com.mx

**Palabras clave:** lactancia, Treg, inmunoglobulinas, bacterias.

Una de las formas más eficaces de garantizar la salud y la supervivencia de los recién nacidos e infantes es a través de la lactancia materna. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda esta práctica dentro de la primera hora de vida y durante los primeros 6 meses de edad (1). Dentro de los beneficios que tiene la lactancia, se encuentra la prevención de enfermedades en la vida temprana, tales como infecciones gastrointestinales, de vías respiratorias e incluso del tracto genitourinario. Además, los beneficios a largo plazo incluyen protección ante el desarrollo de diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas, colitis ulcerativa y posibles tumores en la infancia.

La leche materna es un líquido dinámico; durante los primeros 3 a 5 días posteriores al parto es denominada calostro, la cual se caracteriza por proporcionar una mayor protección al recién nacido, debido a su particular enriquecimiento en componentes inmunológicos. Posteriormente, este nutritivo fluido es denominado leche de transición, producida hasta la tercera semana de vida, para dar lugar a la leche madura en meses subsiguientes.

Durante estas etapas, la leche posee una alta cantidad de grasa que proporciona contenido energético al recién nacido. Es por ello que la ingesta de calostro es trascendental, ya que da paso a la transferencia de componentes inmunes como son las inmunoglobulinas (Ig, también conocidos como anticuerpos) y las células inmunes. Adicionalmente, las bacterias comensales (no patógenas) tienen un rol importante en el desarrollo del neonato.

A través de la inmunidad pasiva, mediada por la lactancia, las Ig de la madre son transferidas a la descendencia, con la finalidad de proteger al recién nacido hasta que este sea capaz de producir los propios y enfrentarse al entorno. La principal Ig es la IgA (equivale al 88% de las Ig totales en la leche materna), seguida de los diferentes isotipos IgG (7.87%), IgM (4.02%) y en menor proporción IgE (<1.0%). Cada una de estas Ig media respuestas protectoras a patógenos, aunque la IgA, al ser la más abundante, contribuye en la neutralización intracelular de virus,

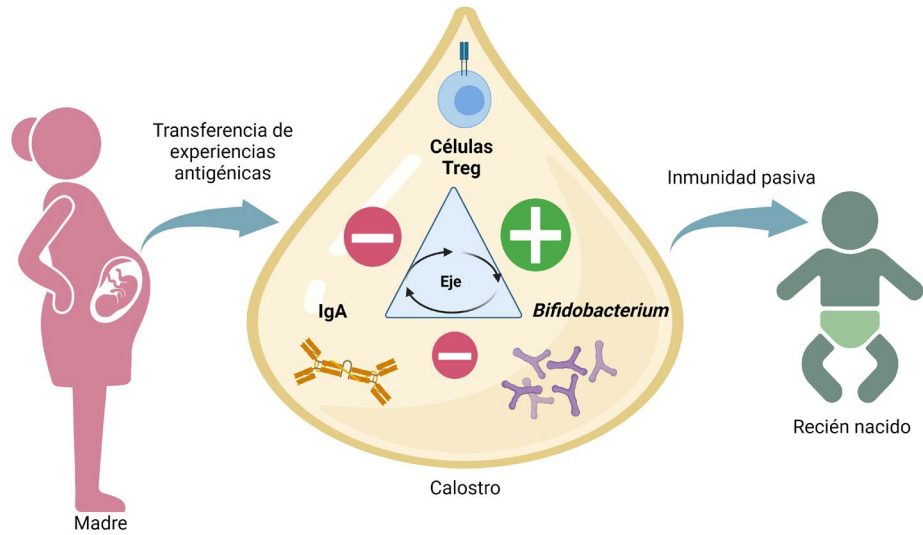
aglutinación viral y bacterias para su eliminación, por lo que muestra efectos antimicrobianos.

De manera interesante, el calostro presenta diferentes linajes celulares, donde resaltan los leucocitos. Estas células inmunes comprenden entre el 13-17% (30,000 hasta 800,000 leucocitos por mililitro) de la celularidad del calostro. Esta cantidad disminuye conforme madura la leche, sin embargo, puede haber un incremento de leucocitos, cuando el bebé y/o la madre cursan por una etapa infecciosa, demostrando que la leche es altamente dinámica, puesto que responde a los requerimientos de la progenie.

Una de las subpoblaciones de leucocitos son los linfocitos T reguladores (Treg), células de la respuesta inmune adaptativa capaces de presentar memoria inmune para responder de manera eficiente ante antígenos (moléculas extrañas). Además, las Treg suprimen y generan tolerancia inmunológica, es decir, buscan un equilibrio al contrarrestar la inflamación. Recientemente, el grupo de trabajo demostró la presencia de linfocitos Treg en muestras de calostro, las cuales expresan en su membrana moléculas esenciales para la inmunomodulación (tolerancia) (2). Por esta razón, la presencia de estas células sugiere que las experiencias antigénicas de la madre pueden ser transferidas de forma pasiva a la descendencia, contribuyendo a que el neonato sea capaz de generar respuestas inmunes eficientes y tolerogénicas a antígenos maternos o ambientales.

Aunado a la exposición de bacterias comensales, la lactancia es de las principales fuentes de transferencia de estos microorganismos posterior al nacimiento. No obstante, los factores que dictan la composición bacteriana de la leche materna, así como sus funciones en la glándula mamaria y el lactante, siguen en estudio. Asimismo, se ha reportado que las principales bacterias presentes en el calostro son de origen epitelial, tales como *Staphylococcus* y *Streptococcus*, mientras que los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Enterococcus* son de origen intestinal, aunque también abundan en la leche (3,4).

A nivel intestinal, se sabe que las bacterias comensales, la IgA y las Treg están interrelacionadas para mantener la tolerancia y la defensa del huésped, por lo que en este estudio planteamos la hipótesis de que también podrían estar correlacionadas cuando son transferidas en el calostro (5,6,7). En este trabajo, mostramos un análisis descriptivo de la correlación entre las bacterias comensales más abundantes, los isotipos de inmunoglobulina y las células Treg en el calostro humano. Fueron evaluadas 33 muestras de calostro de mujeres sanas; mediante citometría de flujo, los linfocitos Treg de memoria fueron identificadas por marcadores de superficie (CD45++CD3+CD4+CD25++CD45RO+CD127-), representando el 24% del total de linfocitos. Además, se cuantificaron las inmunoglobulinas mediante inmunoensayos, siendo la IgA la principal Ig en el calostro, seguido de otros isotipos como IgG3, IgG1, IgG4, IgG2 e IgM. Finalmente, se cuantificó el DNA de las bacterias comensales mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR); *Streptococcus* y *Staphylococcus* fueron los géneros aislados predominantes en el calostro, seguidos de *Bifidobacterium*, *Enterococcus* y *Lactobacillus*. Los análisis de correlación y multivariantes determinaron que la presencia de Treg se asociaba positivamente con la concentración de *Bifidobacterium*, es decir, la presencia de una impacta en que la otra esté. De manera contraria, ambos componentes (Treg y *Bifidobacterium*) se asocian negativamente con la concentración de IgA, es decir, la presencia de estas variables impacta a la baja en la otra. Este estudio muestra por primera vez, en el calostro humano, un eje de linfocitos Treg-IgA-bacteria que podría ayudar a mantener la homeostasis del recién nacido (Figura 1).



**Figura 1.** Las experiencias antigénicas maternas son transferidas al recién nacido mediante la ingesta del calostro. En este rico líquido, se encuentran componentes inmunes, tales como células inmunes, inmunoglobulinas (donde la IgA es la más abundante) y, además, bacterias comensales (principalmente *Bifidobacterium*). Estos componentes reflejan un eje entre los linfocitos Treg-IgA-bacterias comensales que podría contribuir al mantenimiento de la homeostasis del recién nacido

## Referencias

1. Assembly, W. H. (2001). *Global strategy for infant and young child feeding: the optimal duration of exclusive breastfeeding*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78801>
2. Cérbulo-Vázquez, A., Hernández-Peláez, G., Arriaga-Pizano, L. A., Bautista-Pérez, P., Romero-Venado, J., Flores-González, J. C., Figueroa-Damian, R., Soriano-Becerril, D., y Mancilla-Herrera, I. (2018). Characterization of CD127<sup>-</sup> CD25<sup>++</sup> Treg from human colostrum. *American Journal of Reproductive Immunology*, 79(2), e12806.
3. Human Microbiome Project Consortium, T. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome The Human Microbiome Project Consortium\*. *Nature*, 486.
4. Khodayar-Pardo, P., Mira-Pascual, L., Collado, M. C., y Martínez-Costa, C. (2014). Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *Journal of Perinatology* 2014 34:8, 34(8), 599–605.
5. Koch, M. A., Reiner, G. L., Lugo, K. A., Kreuk, L. S. M., Stanbery, A. G., Ansaldo, E., Seher, T. D., Ludington, W. B., y Barton, G. M. (2016). Maternal IgG and IgA Antibodies Dampen Mucosal T Helper Cell Responses in Early Life. *Cell*, 165(4), 827–841.
6. Ramanan, D., Sefik, E., Galván-Peña, S., Wu, M., Yang, L., Yang, Z., Kostic, A., Golovkina, T. V., Kasper, D. L., Mathis, D., y Benoist, C. (2020). An immunologic mode of multigenerational transmission governs a gut Treg setpoint. *Cell*, 181(6), 1276.
7. Rogier, E. W., Frantz, A. L., Bruno, M. E. C., Wedlund, L., Cohen, D. A., Stromberg, A. J., y Kaetzel, C. S. (2014). Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(8), 3074–3079.

# Desafiando enigmas: hongos, reproducción y cáncer prostático, un trayecto científico

**Carolina Galicia Ramírez<sup>\*1</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana  
sZ21023649@estudiantes.uv.mx

**Palabras clave:** *cáncer de próstata, metabolitos secundarios, reproducción, cultura.*

• Existe alguna conexión entre la reproducción, el cáncer de próstata y los metabolitos secundarios de los hongos? En este viaje científico, exploraremos las complejidades, los descubrimientos y las preguntas que esta investigación ha revelado hasta ahora, prestando especial atención a la influencia de los hongos en la cultura mexicana.

Antes de sumergirnos en detalles, es crucial entender la realidad de este tipo de cáncer. Estudios indican que, aunque es una enfermedad común, la propagación



del cáncer hacia el pene, aunque poco frecuente, es una posibilidad. Esta rareza destaca la importancia de indagar a fondo en los factores que rodean este tipo específico de cáncer (3).

Recientemente, se ha reportado un aumento preocupante en la incidencia del cáncer de próstata, especialmente en países en desarrollo. Esto se atribuye a cambios demográficos y de estilo de vida, subrayando la necesidad de abordar no solo los aspectos biológicos sino también aquellos influenciados por el entorno y las elecciones individuales (1,2). El papel de la dieta destaca como una pieza clave en el rompecabezas del cáncer de próstata. Estudios han sugerido que no solo puede estar implicada en el desarrollo del cáncer, sino también en su prevención. *Cortinarius xiphidius* y diversos hongos del género *Ganoderma* han emergido como reservorios de metabolitos con actividad antiproliferativa (4). La riqueza de compuestos medicinales que los hongos albergan abre una puerta fascinante a tratamientos médicos y terapias. Este descubrimiento plantea la posibilidad de que el uso de metabolitos secundarios de los hongos pueda, de manera indirecta, influir en la reproducción humana. ¿Podrían estos compuestos ser la llave para comprender y abordar aspectos relacionados con la fertilidad y la reproducción masculina?

Culturalmente, los hongos no solo son vistos como ingredientes medicinales, sino también como fuentes de sabores, pigmentos y aromas. En el contexto mexicano, para la etnia matlatzinca, los hongos silvestres son una parte integral de la dieta cotidiana. ¿Podría esta conexión cultural influir en la salud reproductiva? Esta interrogante añade un nuevo matiz a nuestra exploración, llevándonos más allá de los límites convencionales.

La relación entre los hongos y la cultura mexicana es profunda y ancestral. Hongos como *Psilocybe cubensis* han sido utilizados en prácticas rituales, pues no solo se perciben como entidades medicinales, sino también como portadores de significados espirituales y ceremoniales.

En la etnia matlatzinca, los hongos silvestres son más que ingredientes culinarios; son una expresión de su conexión con la tierra y la naturaleza. La forma en que estos hongos forman parte integral de la dieta cotidiana podría tener ramificaciones más allá de lo nutricional, influyendo posiblemente en la salud reproductiva y en la cosmovisión de la reproducción. Nuestra odisea científica ha planteado preguntas fundamentales sobre cómo los metabolitos secundarios de los hongos podrían influir en la reproducción humana, especialmente en el contexto de la rica tradición fungícola mexicana.

Las elecciones dietéticas y culturales podrían desempeñar un papel crucial en esta intrincada red de relaciones. A medida que nos adentramos en las esquinas inexploradas de este laberinto científico, la promesa de un conocimiento más profundo nos guía hacia un futuro donde la salud reproductiva y la prevención del cáncer de próstata convergen para beneficiar a la humanidad.

Las preguntas que persisten nos impulsan a seguir adelante, desentrañando los secretos de la reproducción y abriendo nuevas puertas hacia soluciones que podrían cambiar el curso de la medicina y la salud masculina, considerando siempre la riqueza cultural que los hongos aportan a esta narrativa científica.

## Referencias

1. American Society of Clinical Oncology, A. S. (2024). <https://www.cancer.net/>. Obtenido de Cancer.Net: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/cancer-de-pr%C3%B3stata/estad%C3%ADsticas>
2. Ferrís-i-Tortajada, J., Berbel-Tornero, O., García-i-Castell, J., López-Andreu, J. A., Sobrino-Najul, E., y Ortega-García, J. A. (2011). Factores de riesgo ambientales no dietéticos en el cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas*, 35(5), 289-295.
3. Medina-Villaseñor, E. A., Ibáñez-García, A. O., Martínez-Macías, R., Barra-Martínez, R., Quezada-Adame, I., Pérez-Castro, J. A., y Pérez-Bolaños, R. (2010). Cáncer de pene. Revisión de las características clínico-patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 9(6), 282-296.
4. Panda, S. K., Sahoo, G., Swain, S. S., y Luyten, W. (2022). Anticancer activities of mushrooms: a neglected source for drug discovery. *Pharmaceuticals*, 15(2), 176.

## El clenbuterol: ¿Un riesgo latente para la fertilidad?

**Ubaldo Quiróz López\*<sup>1</sup>, Danaee Arellano-Rojas<sup>1</sup>, Ricardo Magallón<sup>1</sup>, Andrés Estay<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Laboratorio de Histofisiología, <sup>2</sup>Adscripción  
Facultad de Ciencias Biológicas, BUAP, Benemérita  
Universidad Autónoma de Puebla.  
uquiroz@yahoo.com.mx

**Palabras clave:** clenbuterol, fertilidad, espermatogénesis.



**E**l garantizar la inocuidad alimentaria es una preocupación y ocupación para cualquier gobierno de un país. Muchos productores con el afán de obtener más ganancias y en un tiempo más corto, promueven el desarrollo más rápido de ganado bovino, porcino, ovino e incluso en aves, mediante la administración de sustancias como los agonistas beta adrenérgicos, es decir sustancias que mimetizan los efectos de la noradrenalina y adrenalina porque se unen a los receptores de estas moléculas. El clenbuterol es de los más utilizados por su efecto anabólico y lipolítico, obviamente de manera clandestina e ilegal. Se acumula

en los tejidos, siendo el hígado, el ojo y el músculo esquelético, órganos donde más se concentra. Estudios realizados en algunos rastros en regiones de México, han reportado niveles por arriba de lo permitido en más del 63 % de los bovinos destinados para el consumo humano (4). Los síntomas en personas intoxicadas por consumir carne contaminada por clenbuterol están la taquicardia, la hipertensión, el temblor, vértigo, cefalea y ansiedad, entre otro más (3). En nuestro país, las cifras oficiales señalan intoxicación de clenbuterol por consumo de carne menos de un caso por un millón de habitantes (2). En 2011 durante la realización de la copa de oro en Estados Unidos de América, cinco seleccionados mexicanos dieron positivo a clenbuterol (1). Esta noticia tuvo mucha relevancia y finalmente no hubo una sanción para México, ya que se demostró que fue un descuido al consumir carne contaminada por clenbuterol, es decir fue un caso salud pública y no con intención de obtener ventaja. Lo anterior, nos muestra claramente que cualquiera sin saberlo puede estar consumiendo Clenbuterol a través de la carne o vísceras como el hígado. Existen pocos estudios que muestren los efectos de la administración del clenbuterol sobre los animales y menos aún sobre los efectos que causa mediante su consumo a través de carne o vísceras contaminadas por dicho agonista. La reproducción en los mamíferos está regulada principalmente por el eje neuroendócrino hipotálamo-hipófisis gónadas, el sistema simpático cuyo principal neurotransmisor es la noradrenalina, también tiene un rol estimulador en la producción de hormonas sexuales. El clenbuterol al competir por los mismos receptores de la noradrenalina activaría de manera exógena procesos fisiológicos, normalmente activados por el sistema nervioso simpático. Por lo que resulta de gran interés saber los efectos del consumo de vísceras o carne contaminada por clenbuterol sobre la fertilidad de las personas. En nuestro laboratorio de Histofisiología, de la Facultad de Ciencias Biológicas de la BUAP, realizamos un experimento muy interesante con ratones macho de 21 días de edad. Durante 3 meses, a un grupo de ratones les mezclamos su alimento normal "Harlan" con hígado contaminado con Clenbuterol (Hígado+Clb), otro grupo su alimento se le mezcló con hígado libre de clenbuterol (Hígado) y finalmente un grupo más se le dio sólo

su alimento normal de Harlan (Control). Los animales que consumieron hígado contaminado con clenbuterol presentaron un menor número de espermatozoides obtenidos de la cola del epidídimo, en comparación a los otros dos grupos. También nos percatamos, cuando se realizaron los cortes histológicos de los testículos, que el área del epitelio germinal (dentro de los túbulos seminíferos, sitio dónde se forman los espermatozoides) fue significativamente menor en los ratones del grupo Hígado+Clb. Lo que explica la baja producción de espermatozoides, muy probablemente debido a una menor producción de testosterona. Es decir, que en los hombres ¿Si se consume regularmente carne o vísceras contaminadas con clenbuterol pueden bajar sus niveles sanguíneos de andrógenos? Es muy probable, aunque déjame decirte que inicialmente aumentaría la producción de andrógenos inducida por el clenbuterol al activar los receptores beta adrenérgicos presentes en las células de Leydig (células intersticiales del testículo responsables de la síntesis de andrógenos) a mediano y largo plazo se presentaría una desensibilización de los receptores beta adrenérgicos, además que los niveles altos de andrógenos ejercerían una retroalimentación negativa en el hipotálamo en la secreción de la hormona GnRH, esta hormona estimula en la hipófisis la liberación de las gonadotropinas FSH y LH, esta última a su vez favorece la secreción de andrógenos en el testículo por parte de las células de Leydig. Por ende, a largo plazo se presenta una menor producción de andrógenos, sobre todo de testosterona. Lo cual pudimos comprobar al someter a los ratones a una prueba de agresividad, por ejemplo, la de intruso versus residente. Cabe mencionar que los ratones macho son muy territoriales y agresivos, gran parte de esta respuesta está determinada por las concentraciones de testosterona. La prueba consiste en poner a un macho solo en una caja y dejarlo apropiarse, sentirse dueño del espacio. Después se introduce un ratón que hará el papel de intruso y desafiará al residente. Generalmente, el ratón macho residente despliega una conducta muy agresiva que consiste en acosar al intruso, corretearlo, morderlo, golpearlo como si boxeara, etc. Todo se graba y se registra, si la respuesta es muy agresiva se interrumpe la prueba para no poner en riesgo la integridad de los animales. Los animales control y del grupo Hígado tuvieron

una respuesta claramente agresiva cuando fueron residentes. Sin embargo, sorprendentemente los ratones del grupo Hígado+Clb cuando fueron residentes no mostraron ninguna conducta agresiva, al contrario, fueron muy amigables y pasivos. Lo que apoya la idea de que el consumo prolongado de carne o vísceras contaminadas con clenbuterol disminuye la secreción de testosterona, lo que a su vez provoca una inhibición de la espermatogénesis. Aún nos falta investigar si el consumo prolongado de hígado contaminado con clenbuterol modifica la conducta sexual y provoca infertilidad o disminuye el porcentaje de fertilidad o sólo disminuye la calidad espermática. Sin duda, los resultados nos invitan a reflexionar y a crear conciencia en todos, sobre todo que los ganaderos para que no utilicen promotores del crecimiento en concentraciones por arriba de lo permitido, y así evitar efectos adversos en la salud humana. A nivel mundial, se han registrado una disminución en los parámetros de la calidad espermática y se ha incrementado los índices de infertilidad (5). Según la OMS una de cada seis personas padece en algún momento de su vida problemas de esterilidad. Hay muchos factores que estarían afectando la fertilidad, tipo de alimentación, estilo de vida, nivel económico, contaminantes en el ambiente que funcionan como disruptores neuroendócrinos, etc. ¿El consumo de carne o vísceras contaminadas por clenbuterol es uno de los factores que incrementan la esterilidad? Es una pregunta que tal vez, amable lector te interese contestar y por qué no, te cautive y encuentres una opción para decidirte a ser científico en el área de la reproducción humana.

## Referencias

1. BBC News Mundo. (2011). Cinco seleccionados mexicanos dan positivo en prueba «antidoping». *BBC News Mundo*. [https://www.bbc.com/mundo/ultimas\\_noticias/2011/06/110609\\_ultnot\\_mexico\\_futbol\\_expulsion\\_dopaje\\_clembuterol\\_jrg](https://www.bbc.com/mundo/ultimas_noticias/2011/06/110609_ultnot_mexico_futbol_expulsion_dopaje_clembuterol_jrg)
2. De Agricultura Y Desarrollo Rural, S. (s. f.). *Posición de las secretarías de Agricultura y de Salud sobre el clenbuterol*. gob.mx. <https://www.gob.mx/agricultura/prensa/posicion-de-las-secretarias-de-agricultura-y-de-salud-sobre-el-clembuterol>
3. Ezquerro OA, Bueno AGM, Torres GKS, et al. Intoxicación alimentaria por clenbuterol, padecimiento subdiagnosticado. *Acta Med*. 2019;17(4):406-408.
4. Saavedra-Rodríguez, A., Caicedo-Rivas, R. E., Paz-Calderón Nieto, M., y Estrada-Poblano, M. (2019). Physiological effect of "β2-agonist adrenergic" clenbuterol" in cattle *Bos taurus* x *Bos indicus*, in the State of Puebla, México. *Agro Productividad*, 12(6).
5. World Health Organization: WHO. (2023). La OMS alerta de que una de cada seis personas padece esterilidad. *Organización Mundial de la Salud*. <https://www.who.int/es/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>



## CONCLUSIÓN

La biología reproductiva tiene un papel fundamental en todas las áreas de investigación, desde el nivel molecular hasta los inicios de la vida misma dentro del útero. A nivel molecular, desentraña los procesos celulares y moleculares que controlan la reproducción y sus fenómenos como la producción de hormonas reproductivas, la maduración de gametos, la fertilización y el desarrollo embrionario temprano.

Existen diversos factores que pueden tener un impacto significativo en dichos fenómenos, como la obesidad, el estrés y el exceso de grasa corporal, así como los estilos de vida que pueden alterar la producción hormonal, afectando la ovulación en las mujeres y la calidad espermática en los hombres. Esto también provocaría en el proceso de la reproducción consecuencias negativas, como infertilidad, restricciones en el crecimiento fetal durante el embarazo y complicaciones para la madre. Singularmente, el estrés también juega un papel importante en la salud ovárica y testicular, ya que puede alterar el equilibrio hormonal, lo que llevaría a síndromes como el ovario poliquístico o el desarrollo de cáncer testicular.

De este modo, la dinámica reproductiva se moldea a los diferentes ritmos de vida de cada ser viviente, optimizando o degenerando su fisiología. En este sentido, la biología de la reproducción es capaz de investigar y explicar los motivos de dicha degeneración, permitiendo desarrollar y/o proponer soluciones.

Esperamos que el contenido presentado en este libro sea como un vistazo a través de una cerradura hacia todas las áreas de la biología reproductiva que, como toda disciplina, propone soluciones ingeniosas, explicaciones audaces y problemas por resolver.



**E**strella del Mar Castillo López es una apasionada bióloga originaria de Oaxaca, actualmente inmersa en su trayectoria académica como estudiante de maestría en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Su amor por la biología la ha llevado a explorar diversos países de América Latina, donde ha participado activamente en congresos, enriqueciendo así su perspectiva, conocimientos en la disciplina, aprendiendo nuevas culturas, tradiciones y fomentando colaboraciones de investigación.

Con una personalidad fuerte y decidida, Estrella es una mujer que sabe lo que quiere. No teme enfrentar desafíos y trabaja incansablemente para alcanzar sus metas.

Su determinación se refleja no solo en sus logros académicos, sino también en su faceta como docente, donde comparte su pasión y conocimiento con otros. Su firmeza en la búsqueda de sus objetivos es uno de sus grandes aliados en el día a día y a su vez, Estrella también es conocida por su corazón cálido y amoroso. Disfruta de los lugares tranquilos, donde puede sumergirse en el arte y cultivar nuevas amistades. Esta dualidad en su personalidad la convierte en una persona única, capaz de equilibrar la fortaleza con la compasión.

En resumen, Estrella es una bióloga dedicada, una educadora comprometida y una amiga leal. Su capacidad para combinar la determinación con la amabilidad la hace destacar en cada faceta de su vida.



**U**baldo Quiróz López, originario de la Ciudad de México, profesor Investigador Asociado de tiempo completo en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, en la cual ha trabajado desde el 2008, demostrando dedicación y vocación a la enseñanza de las Ciencias Biológicas. Como profesor logra captar la atención desde el momento que entra al aula y te motiva a explorar el mundo de la biología y te adentra de una manera minuciosa, creativa y divertida en cada nuevo tema, que denota

un gran amor por lo que hace, un gran profesor que sabe cómo transmitir su conocimiento dentro del aula. Como investigador lo caracterizan la disciplina, dedicación y organización que lo definen, atributos que lo han llevado a la culminación de incontables proyectos, tesis, programas de servicio social, prácticas profesionales y estancias, dando en cada uno aquello que el siempre soñó, un fragmento de su corazón y dando sentido al motivo de su gran esfuerzo y trabajo: “dejar una marca en el corazón de sus alumnos” y que sin buscarlo ha logrado ese objetivo en incontables individuos que han sido testigos de la calidez humana, humilde y bondadosa que es, porque la grandeza de un maestro se ve reflejada en la inspiración de sus alumnos. Siempre se ha destacado por ser un hombre empático no solo de una forma humana sino académica, siempre preocupado por sus estudiantes como profesor y como amigo, pendiente de sus necesidades. Hombre íntegro y formal en su actuar.

