

¿Tiene la TESTOSTERONA un efecto inmunosupresor?

J. Jaime **Zúñiga-Vega**
Víctor **Argaez**
Israel **Solano-Zavaleta**

LA TESTOSTERONA: UN ANDRÓGENO FUNDAMENTAL

La testosterona es una hormona esteroidea de tipo andrógeno. Esto quiere decir que, aunque desempeña un papel importante en individuos de ambos sexos, se produce en mayor cantidad en individuos del sexo masculino. En ambos sexos la testosterona es fundamental porque, entre otras funciones, promueve el crecimiento de masa ósea y muscular. Sin embargo, la testosterona es particularmente importante en machos, puesto que promueve la producción de espermatozoides y es la principal responsable de la expresión de caracteres sexuales secundarios como son la barba, la voz grave y la mayor masa muscular de los hombres. Esta hormona está presente prácticamente en todos los vertebrados.

La testosterona se produce principalmente en los testículos. También las glándulas suprarrenales y el cerebro producen pequeñas cantidades de testosterona. Esta hormona promueve el desarrollo de caracteres que facilitan que los machos de diversos animales obtengan cópulas. Por ejemplo, los colores brillantes en el vientre y garganta de algunos reptiles (Cox y cols., 2008), los plumajes elaborados y coloridos en las aves (McGlothlin y cols., 2008) y el mayor tamaño y fuerza muscular de

los machos en un gran número de mamíferos (Bribiescas, 2001). Estos caracteres sexuales secundarios que se expresan en gran parte gracias a la testosterona, son atractivos para las hembras o facilitan el éxito en la competencia entre machos para acceder a parejas potenciales.

Las conductas agresivas y territoriales de los machos durante la temporada de apareamientos también suceden debido a los efectos de la testosterona (Ashley y Wingfield, 2012). En diversas especies de aves los niveles de testosterona aumentan al inicio de la época reproductiva cuando compiten por territorios y parejas. Después, disminuyen durante la crianza de los polluelos y, por último, bajan drásticamente al final de la época de reproducción (Geslin y cols., 2004). Las conductas de cortejo de los machos hacia las hembras, como los cantos en diversas aves, tienen también un origen hormonal y la testosterona juega un papel fundamental en la expresión de estas conductas. Hasta aquí parece que la testosterona es una hormona con beneficios. Sin embargo, también puede tener costos que no parecen tan obvios y que han atraído la atención de los científicos.

¿LA TESTOSTERONA AFECTA NEGATIVAMENTE AL SISTEMA INMUNE?

Diversos estudios en animales, incluyendo humanos, se han enfocado en los posibles problemas que pueden provocar altos niveles de testosterona en sangre. Aparentemente, esta hormona funciona como supresora del sistema inmune. Esto implica que los individuos con altas concentraciones de testosterona en sangre pueden ser más susceptibles a enfermedades y al ataque de parásitos. A continuación analizamos algunos ejemplos del potencial efecto inmunosupresor de la testosterona.

Los machos de la lagartija espinosa *Sceloporus jarrovi* tienen parches de color azul en la garganta y en el vientre. Esta coloración es muy vistosa y los machos la despliegan usualmente hacia otros machos cuando interactúan agresivamente. Estudios

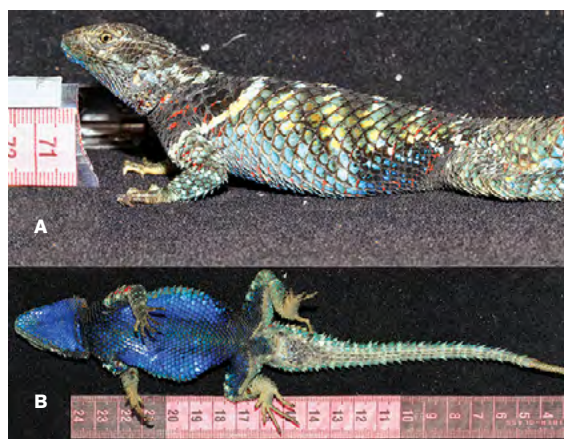


Figura 1. Macho adulto de la lagartija *Sceloporus torquatus*. (A) Vista lateral donde se observa la coloración dorsal y una gran cantidad de ácaros (ectoparásitos) de color anaranjado. (B) Vista ventral donde se aprecian los colores brillantes del vientre y garganta. La testosterona podría jugar un papel fundamental en la expresión de esta coloración.

de esta especie en las montañas de Arizona muestran que la carga de ectoparásitos (ácaros) es más alta en los individuos más coloridos y con más testosterona (Halliday y cols., 2014). Este resultado sugiere que en estas lagartijas (y en otras del mismo género; Figura 1) la testosterona promueve un mayor tamaño de estos parches de color, pero también facilita la infección por ectoparásitos.

Los machos del pinzón mexicano (*Haemorhous mexicanus*) atraen a las hembras a través de cantos elaborados. La intensidad y frecuencia de estos cantos están relacionadas con la concentración de testosterona en sangre. Duckworth y cols. (2001) llevaron a cabo un experimento en cautiverio con machos de esta especie en Alabama, Estados Unidos, durante la temporada reproductiva. A un grupo de machos les implantaron quirúrgicamente una pequeña cápsula con testosterona, mientras que a otros les implantaron una cápsula vacía. Después, los machos de ambos grupos experimentales fueron inoculados con quistes de coccidios (protozoarios del género *Isoospora* que comúnmente parasitan a esta ave). El 100% de los machos que fueron implantados con testosterona desarrollaron una infección por coccidios, mientras que en los animales sin tratamiento hormonal solamente el 40% desarrollaron la infección. O sea que, la testosterona promueve el canto y

hace a los machos más atractivos para las hembras, pero les impone un costo al hacerlos más susceptibles a enfermedades parasitarias.

Es bien conocido que los chimpancés poseen una organización social compleja caracterizada por la existencia de jerarquías y el macho dominante puede aparearse con las hembras en estado reproductivo. Estudios en estos primates en el Parque Nacional Kibale, en Uganda, por medio del análisis de muestras fecales, encontraron que los machos dominantes tienen mayor concentración de testosterona y una mayor carga de endoparásitos (Muehlenbein, 2006).

¿Por qué la testosterona parece reducir la respuesta inmune de estos y otros organismos? Al parecer esta hormona modula el desarrollo y la función de distintos componentes del sistema inmune (Prall y Muehlenbein, 2014). Puede modificar la tasa de desarrollo de células T (que son un tipo de glóbulos blancos). Puede también suprimir la función de los linfocitos y disminuir la producción de citoquinas pro-inflamatorias (proteínas que ayudan a las células del sistema inmunológico a acceder a los tejidos en los que son necesarias para combatir a un agente dañino). Además, altos niveles de testosterona reducen la actividad de los macrófagos (células que se encargan de detectar y engullir a los patógenos). A partir de todas estas evidencias, algunos científicos se han preguntado si este efecto supresor de la testosterona sobre el sistema inmune podría tener algún beneficio para los machos.

¿PROPORCIONA ALGUNA VENTAJA EL EFECTO INMUNOSUPRESOR DE LA TESTOSTERONA?

Aunque parezca extraño, sí hay una hipótesis que intenta explicar por qué el efecto inmunosupresor de la testosterona podría tener sus ventajas. Cuando sucede una infección o herida, los animales exhiben una serie de reacciones que se conocen en conjunto como “conductas de enfermedad”. Algunas de estas conductas son la reducción de la ingesta de agua y alimento, disminución general de la actividad, incremento de horas de

sueño y menor participación en actividades grupales (Hart, 1988). Estas conductas constituyen al parecer una estrategia para guardar la energía que será necesaria para activar al sistema inmune y para reducir los nutrientes en el torrente sanguíneo que los patógenos podrían usar para su crecimiento y proliferación.

Aunque las conductas de enfermedad son necesarias para combatir las infecciones, pueden resultar en serias desventajas durante la temporada de reproducción. Los machos de especies territoriales y que exhiben conductas agresivas contra otros machos, o de cortejo hacia las hembras, podrían perder oportunidades importantes de reproducirse si disminuyen su nivel de energía y actividad como resultado de alguna herida o de algún patógeno. En estos casos, podría resultar una mejor estrategia suprimir estas conductas de enfermedad con la finalidad de continuar con las actividades de búsqueda y defensa de parejas y territorios. Aunque se ponga en riesgo la salud y la supervivencia, el beneficio de una reproducción exitosa podría ser mayor (producir muchos hijos es una recompensa a este sacrificio). En estos casos, la testosterona podría jugar un papel importante porque promueve la supresión de la respuesta inmune a favor de continuar con las actividades de cortejo y competencia con otros machos (Ashley y Wingfield, 2012).

Para analizar esta hipótesis se realizaron experimentos con el gorrión de corona blanca (*Zonotrichia leucophrys gambelii*). Se seleccionó un grupo de machos y se les removieron los testículos para que todos tuvieran los mismos niveles iniciales de testosterona (obviamente muy bajos por la falta de gónadas). Posteriormente a algunos les implantaron quirúrgicamente una cápsula con testosterona mientras que a otros les implantaron una cápsula vacía y a ambos grupos experimentales les inyectaron un lipopolisacárido bacteriano para simular una infección. Los machos con implantes de testosterona presentaron menos conductas de enfermedad (comieron más y estuvieron más



© Daniel Machado. De la serie Ciudades Muertas, 2010-2014.

activos) que los machos a los que se les implantó la cápsula vacía, quienes disminuyeron su ingesta de alimento y su actividad. Estos resultados indican que la testosterona disminuye la respuesta conductual a la infección, lo que puede tener ventajas cuando las oportunidades para aparearse son bajas (Ashley y cols. 2009). El gorrión de corona blanca se reproduce en regiones situadas muy al norte de América, donde el periodo que tienen con buenas condiciones climáticas para la reproducción es corto. Por lo tanto, responder a una enfermedad en lugar de seguir compitiendo por parejas puede significar que pierdan completamente la oportunidad de dejar descendencia.

NO EN TODOS LOS CASOS LA TESTOSTERONA PARECE REDUCIR LA RESPUESTA INMUNE

Resulta muy interesante que en algunos estudios no se ha encontrado la relación entre la concentración de testosterona en sangre y la susceptibilidad a enfermedades. De hecho, existen casos en los que incluso más testosterona está asociada a una mejor respuesta inmunológica. Por ejemplo,

Morales-Montor y cols. (2002) estudiaron la cisticercosis en ratones causada por el gusano *Taenia crassiceps*. Después de un tratamiento con testosterona, la carga de estos parásitos disminuyó en un 50%. Evans y cols. (2000) también manipularon experimentalmente los niveles de testosterona en machos del gorrión inglés (*Passer domesticus*) y encontraron que los individuos con altos niveles de esta hormona tienen mejor capacidad para producir anticuerpos.

Un resultado aún más interesante mostró que más testosterona implica una mejor respuesta inmune en jóvenes estudiantes de la Universidad de Daugavpils, en Letonia (Rantala y cols., 2012). Un total de 94 mujeres estudiantes examinó las fotografías de los rostros de 74 hombres estudiantes y los clasificó numéricamente desde muy poco atractivos (calificación de -5) hasta muy atractivos (calificación de +5). A estos mismos hombres les tomaron muestras de sangre para medir la concentración de testosterona y, además, les inyectaron una vacuna para hepatitis B a fin de medir la cantidad de anticuerpos que generaron después de la vacuna (como una medida de la capacidad de respuesta inmune). Como era de esperarse, los hombres considerados más atractivos

fueron aquellos con las concentraciones más altas de testosterona en sangre. Sin embargo, los hombres con más testosterona también generaron las mayores cantidades de anticuerpos contra hepatitis B. Este estudio demostró entonces que en humanos la testosterona parece promover rasgos que las mujeres consideran atractivos y además potencializar la respuesta inmune.

En resumen, existe actualmente un debate en la comunidad científica con respecto al efecto inmunosupresor de la testosterona. Algunos estudios demuestran este efecto mientras que otros, por el contrario, parecen sugerir que la testosterona ayuda al cuerpo a combatir enfermedades. Estos resultados ambiguos han generado algunas explicaciones tentativas. Puede ser que efectivamente la testosterona reduzca la capacidad de respuesta inmune. Sin embargo, algunos organismos con muy buenos genes o en excelente condición corporal, podrían realizar conductas de cortejo y competencia por parejas y simultáneamente combatir a patógenos, a pesar de experimentar cierta supresión inmune debido a niveles elevados de testosterona (Folstad y Karter, 1992). En este sentido, el efecto inmunosupresor de este andrógeno dependería de la condición física o genética de cada individuo.

También es posible que el aparente potencial de la testosterona de suprimir el sistema inmune sea en realidad el resultado de una relación cercana entre este andrógeno y otras hormonas asociadas al estrés, como la corticosterona. De hecho, algunos estudios han encontrado que cuando se elevan los niveles de testosterona también aumentan los niveles de esta otra hormona, y niveles elevados de cortisona por largos periodos pueden tener efectos negativos, como una menor efectividad del sistema inmunológico (O'Neal y Ketterson, 2012). Por lo tanto, el potencial efecto inmunosupresor de la testosterona puede deberse a su compleja interacción con otras hormonas. A final de cuentas, el sistema endócrino de los vertebrados forma una compleja red de interacciones e influencias recíprocas. Actualmente se están desarrollando nuevos estudios y enfoques

experimentales para conocer con mayor profundidad y precisión los efectos inmunológicos de distintas hormonas y en particular de la testosterona.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la asistencia del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (proyecto PAPIIT IN203516), DGAPA-UNAM.

R E F E R E N C I A S

- Ashley NT and Wingfield JC (2012). Sickness behavior in vertebrates. Allostasis, life-history modulation, and hormonal regulation. En Demas GE and Nelson RJ (Eds.), *Ecoimmunology* (pp. 45-91). Oxford University Press, Nueva York.
- Ashley NT, Hays QR, Bentley GE and Wingfield JC (2009). Testosterone treatment diminishes sickness behavior in male songbirds. *Hormones and Behavior* 56:169-176.

© Daniel Machado. De la serie Ciudades Muertas, 2010-2014.





© Daniel Machado. De la serie Ciudades Muertas, 2010-2014.

Bribiescas RG (2001). Reproductive ecology and life history of the human male. *Yearbook of Physical Anthropology* 33:148-176.

Cox RM, Zilberman V and John-Alder HB (2008). Testosterone stimulates the expression of a social color signal in yarrow's spiny lizard, *Sceloporus jarrovi*. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology* 309:505-514.

Duckworth RA, Mendonça MT and Hill GE (2001). A condition dependent link between testosterone and disease resistance in the house finch. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 268:2467-2472.

Evans MR, Goldsmith AR and Norris SR (2000). The effects of testosterone on antibody production and plumage coloration in male house sparrows (*Passer domesticus*). *Behavioral Ecology and Sociobiology* 47:156-163.

Folstad I and Karter AJ (1992). Parasites, bright males, and the immunocompetence handicap. *American Naturalist* 139:603-622.

Geslin T, Chastel O and Eybert MC (2004). Sex-specific patterns in body condition and testosterone levels changes in a territorial migratory bird: the bluethroat *Luscinia svecica*. *Ibis* 146:632-641.

Halliday WD, Paterson JE, Patterson LD, Cooke SJ and Blouin-Desmiers G (2014). Testosterone, body size, and sexual signals predict parasite load in Yarrow's Spiny Lizards (*Sceloporus jarrovi*). *Canadian Journal of Zoology* 92:1075-1082.

Hart BL (1988). Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 12:123-137.

McGlothlin JW, Jawor JM, Greives TJ, Casto JM, Phillips JL and Ketterson ED (2008). Hormones and honest signals: males with larger ornaments elevate testosterone more when challenged. *Journal of Evolutionary Biology* 21:39-48.

Morales-Montor J, Baig S, Hallal-Calleros C and Damian RT (2002). *Taenia crassiceps*: androgen reconstitution of the host leads to protection during cysticercosis. *Experimental Parasitology* 100:209-216.

Muehlenbein MP (2006). Intestinal parasite infections and fecal steroid levels in wild chimpanzees. *American Journal of Physical Anthropology* 130:546-550.

O'Neal DM and Ketterson ED (2012). Life-history evolution, hormones, and avian immune function. En Demas GE and Nelson RJ (Eds.), *Ecoimmunology* (pp. 7-44). Oxford University Press, Nueva York.

Prall SP and Muehlenbein MP (2014). Testosterone and immune function in primates: a brief summary with methodological considerations. *International Journal of Primatology* 35:805-824.

Rantala MJ, Moore FR, Skrinda I, Krama T, Kivleniece I, Kecko S and Krams I (2012). Evidence for the stress-linked immunocompetence handicap hypothesis in humans. *Nature Communications* 3:694.

J. Jaime Zúñiga-Vega
Víctor Argaez
Israel Solano-Zavaleta
Departamento de Ecología y Recursos Naturales
Facultad de Ciencias, UNAM
jzuniga@ciencias.unam.mx