

HORMONAS ESTEROIDEAS SEXUALES: MOLÉCULAS MODERADORAS DE LA INFECCIÓN BACTERIANA

SEX STEROID HORMONES: MODERATING MOLECULES OF BACTERIAL INFECTION

¹Gerardo A. Ramírez-Paz-y-Puente
²Candelario Vázquez-Cruz*
²Patricia Sánchez-Alonso
¹Erasmus Negrete-Abascal.

¹Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. Av. De Los Barrios 1, Los Reyes Iztacala, 54090 Tlalnepantla de Baz, Edo. de México. ²Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, ICUAP, BUAP

candelario.vazquez@correo.buap.mx, tonypazypuente@gmail.com, ecobacilos@yahoo.com, maria.sanchez@correo.buap.mx, negreteee@yahoo.com

Abstract

The development of any organism is a hierarchical and sequential event that occurs through cellular communication. Communication processes in eukaryotes are carried out through various molecules, including hormones. Steroid hormones participate in the development of vertebrates to control distinctive gender traits, and thus reproduction can occur. Androgens, estrogens, and progestogens are fundamental for the growth and development of new living beings; the hormones mark the different cells of the pregnant mother and the embryo. These hormones, messengers of metabolic flows, are perceived by the cell receptors of the developing vertebrate. They can also be detected by some surrounding microorganisms that are part of the microbiome. Thus, microorganisms can recognize three environmental conditions: i) the moment of the host's development; ii) the vigor or weakness of the host; and iii) the defense systems against infections and the formation of biofilm. The microbial community perceives the strength of the immune system through the concentration of hormones and remains contained in biofilms or disperses to other tissues when detecting a weak immune system, damaging the host. Changes in the concentration of hormones also cause changes in the rate of molecules of glucose and amino acids, which modify microbial growth, making it more difficult to control infection. Understanding the importance of hormones in determining susceptibility to infection is intricate and challenging. Therefore; this text shows an overview of the subject.

Keywords: Steroid hormones, sex hormones, immune system, infections, pathogens, biofilm, dysbiosis

Resumen

El desarrollo de cualquier organismo es un evento jerárquico y secuencial que ocurre a través de la comunicación celular. Estos procesos de comunicación en eucariontes se llevan a cabo por medio de moléculas diversas, incluidas las hormonas. Las hormonas esteroideas participan en el desarrollo de los vertebrados, para controlar los rasgos distintivos de género, y que con ello pueda ocurrir la reproducción. Los andrógenos, estrógenos y progestágenos son fundamentales en el desarrollo del nuevo ser vivo, porque marcan a las diferentes células, de la madre gestante y del producto. Estas hormonas al ser mensajeros de flujos metabólicos son percibidas por los receptores celulares del vertebrado en desarrollo, aunque también pueden ser detectadas por algunos microorganismos circundantes que forman parte del microbioma. Así, estos microorganismos reconocen: i) el momento de desarrollo del hospedero, ii) el vigor o la debilidad del hospedador y iii) los sistemas de defensa contra las infecciones incluyendo la formación de biopelícula. La comunidad microbiana percibe la fortaleza del sistema inmune, por medio de la concentración de hormonas, y se mantiene contenida en las biopelículas o se dispersa a otros tejidos al detectar un sistema inmune débil, dañando al hospedero. Los cambios en la concentración de hormonas también provocan cambios en concentraciones de moléculas como glucosa y aminoácidos, que modifican el crecimiento microbiano, dificultando más el control de una infección. Comprender la importancia de las hormonas en la susceptibilidad a las infecciones es intrincado y desafiante; en este texto se muestra un panorama del tema.

Palabras clave: Hormonas esteroideas, hormonas sexuales, sistema inmune, infecciones, patógenos, biopelícula, disbiosis



Figura 1. Fotografía del mural de Santa Ana Chiautempan Tlaxcala (abril-2018), muestra la importancia de la alimentación para el cuidado de la salud de la población. Fuente propia de los autores.

INTRODUCCIÓN

El cuidado de la salud está siempre presente en el desarrollo de las personas y de las comunidades. Si existe un ambiente sano y alimentación balanceada en nutrientes para el ser humano, debe haber pocas preocupaciones por la salud humana (Figura 1). Sin embargo, el escenario mundial muestra que hay importantes desequilibrios que son vigilados con emisión de alertas por la Organización Mundial de la Salud. En Latinoamérica existe una política por el cuidado de las personas y los animales con el fin de prevenir la transmisión de las enfermedades en humanos y animales, denominada "Una Sola Salud". A nivel técnico para el cuidado de la salud existen procedimientos que coadyuvan a disminuir o erradicar la enfermedad infecciosa, como el cultivo y la identificación de los microorganismos patógenos (Figura 2), con el fin de orientar el tratamiento médico más apropiado y efectivo, de acuerdo a la idiosincrasia de la población. Sin embargo, las infecciones son un serio problema de salud y se ha observado que existe un componente hormonal asociado a estas afecciones, como ejemplo citaremos a las hormonas esteroideas.

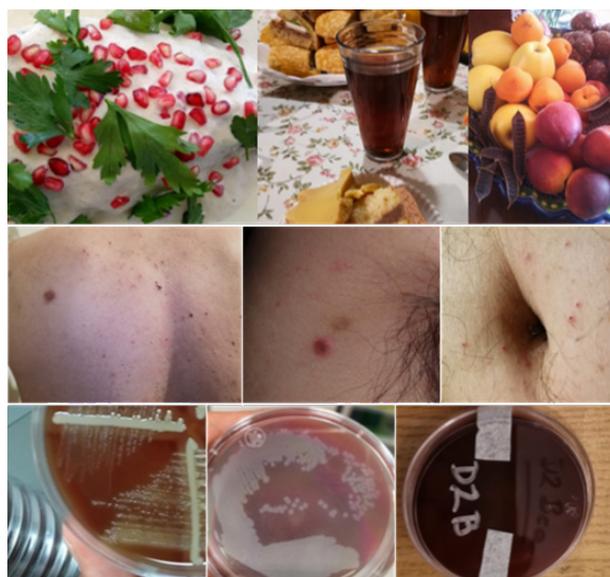


Figura 2. Composición fotográfica. Primera línea, algunos alimentos que actualmente se consumen en la megalópolis de México. Segunda línea, algunas afecciones cutáneas de personas adultas. Tercera línea, medios de cultivo con bacterias patógenas de origen humano y animal: *Staphylococcus*, *Avibacterium* y *Gallibacterium*; géneros cultivados en el CICM-BUAP (Cortesía de María Elena Cobos Justo, Doctorante del Posgrado en Microbiología). Microorganismos de preocupación, en el marco de la política mundial de la OMS-PAHO "Una salud". <https://www.paho.org/es/documentos/cd599-salud-enfoque-integral-para-abordar-amenazas-para-salud-interfaz-entre-seres>. Fotografías - fuente propia de los autores.

Las hormonas esteroideas (HE) son macromoléculas pertenecientes al grupo de los lípidos que en células eucariotas se derivan del colesterol y tienen diversas funciones; con base en el tipo de receptor al cual se unirán, estas hormonas se han dividido en cinco grupos principales: glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos, estrógenos, y progestágenos. En esta revisión nos enfocaremos a los andrógenos, los estrógenos y los progestágenos (Figura 3) que son las principales hormonas sexuales en la gran mayoría de vertebrados, las cuales recientemente han despertado un gran interés debido a su relación entre los niveles de concentración de ellas y la susceptibilidad del humano y de diferentes organismos a parásitos y patógenos microbianos (Vidaillac, et al., 2020). Los andrógenos son las principales hormonas sexuales masculinas, cuya función es la estimulación en el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos, estas hormonas

son secretadas principalmente por los testículos. Los estrógenos son considerados hormonas sexuales femeninas, producidas principalmente por los ovarios, además de tejido graso, y placenta; su concentración aumenta durante el embarazo. El tercer grupo, los progestágenos son un grupo de hormonas producidas principalmente en la placenta durante la etapa gestante de las hembras cuya función es mantener el embarazo (acción progestacional), aunque también están presentes en otras fases del ciclo estral y menstrual, el principal progestágeno natural es la progesterona.

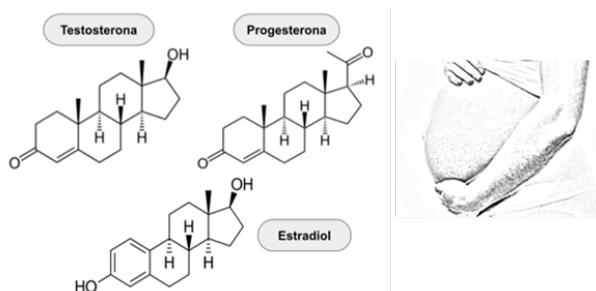


Figura 3. Estructura química de tres hormonas sexuales esteroideas

(Edición de Nelson y Cox, 2019, con KingDaw, <http://www.kingdraw.cn/en/index.html>).

Las hormonas estradiol y testosterona desempeñan una serie de funciones fisiológicas importantes que incluyen la reproducción, la diferenciación, el desarrollo, la proliferación celular, la apoptosis (muerte celular programada), la inflamación, el metabolismo, la homeostasis y la función cerebral (Edwards, 2005), para ello se liberan del órgano fuente al torrente sanguíneo para actuar en los tejidos diana, por ejemplo, en el sistema nervioso central (Wilson, et al., 1998). Las hormonas esteroideas sexuales se unen a receptores celulares específicos (receptores androgénicos o de estrógenos, respectivamente), capaces de identificar neurotransmisores y hormonas como “mensajeros químicos”. Estos receptores intracelulares actúan como factores de transcripción dependientes de ligandos o sustancias que forman un complejo activo “receptor-ligando” (mecanismo clásico), con lo cual modula la expresión de genes (Scarpin, et al., 2009).

Se ha reportado que las hormonas esteroideas sexuales (HES) también participan en la comunicación entre los microorganismos,

incluyendo patógenos, y sus hospedadores; esta interacción (HE-microorganismo) puede ser ventajosa para dichos microorganismos, y determinante para el desarrollo de enfermedades en el hospedero (Clabaut, et al., 2021; Vidailiac, et al., 2020). La presencia de las HE favorece la expresión coordinada de diferentes factores de virulencia (moléculas responsables del daño) y agrava el curso de una enfermedad infecciosa (Gómez-Chang, et al., 2012). Además, se ha observado que las HES, principalmente la testosterona y el estradiol, alteran la expresión y el comportamiento de los genes que influyen en la susceptibilidad y la resistencia del hospedero a una infección (Loria, 2009). Se ha reportado que los genes que codifican para la síntesis de proteínas del complemento y la expresión de inmunoglobulinas como respuesta del sistema inmune del hospedero, cambian su expresión en respuesta a las HES. Particularmente, los machos de todas las especies son más propensos a sufrir infecciones, lo cual podría estar asociado con una respuesta inmune diferente a la de las hembras (Klein, 2000).

En este trabajo se reseña brevemente la participación de las hormonas sexuales, principalmente testosterona, estradiol y progesterona, en las infecciones bacterianas, ya sea favoreciendo la expresión de factores de virulencia o la comunicación entre microorganismos y hospedadores.

Estructura y función de las hormonas esteroideas sexuales

Las HES son sintetizadas generalmente en las gónadas (testículos y ovarios) y en las glándulas suprarrenales. Los machos y hembras pueden producir varios tipos de hormonas, la concentración de ellas variará dependiendo del sexo y del estado de desarrollo del organismo. Así, la testosterona es la hormona esteroidea más abundante en machos, mientras que, en hembras es el estradiol; estas hormonas inducen el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios de la especie, los cuales se encuentran ligados al perfil hormonal de los animales favoreciendo con ello el incremento en la talla, peso y, en astados, cuernos más largos, entre otras características dependientes de la especie y el sexo del organismo. Bioquímicamente, estas hormonas provienen del colesterol (Figura 4), y tienen como estructura química

“base” al ciclopentanoperhidrofenantreno, el cual es hidrofóbico, y consta de cuatro ciclos o anillos fusionados, tres de seis carbonos y uno de cinco.

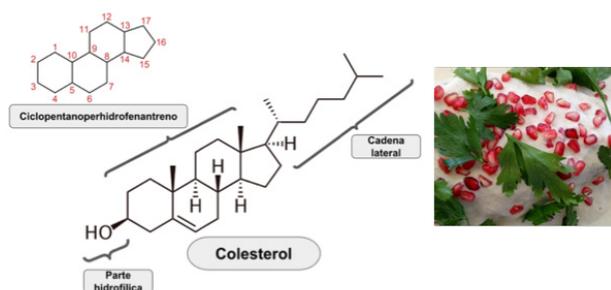


Figura 4. Estructura del Colesterol como molécula base para las hormonas esteroideas (Edición de Nelson y Cox, 2019, con KingDaw, <http://www.kingdraw.cn/en/index.html>).

Contienen también diferentes sustituyentes hidrofílicos, los cuales les brindan un carácter anfifílico, particularidad que le confiere a estas moléculas cierta solubilidad en agua, aunque otra parte de la molécula no puede interactuar con ésta (Figura 4). Estas moléculas, al presentar un carácter lipídico, pueden pasar a través de la membrana celular y luego unirse a receptores intracelulares específicos, ya sean nucleares (donde llevan a cabo una regulación genética) o citosólicos (a partir de los cuales se genera una cascada de señalización), donde generan cambios moleculares dentro de la célula. El transporte de estas moléculas en el organismo ocurre por transportadores específicos mediante interacciones proteína-proteína, como los que acarrean las globulinas a través del torrente sanguíneo, donde juegan un papel fundamental en el combate contra infecciones. Su degradación metabólica y reciclamiento de remanentes se lleva a cabo en diferentes órganos blanco (testículos, ovarios, hígado, adipocitos, etcétera).

Testosterona

La testosterona es la principal hormona esteroidea producida por los machos de todas las especies de animales vertebrados como peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos; también forma parte del sistema hormonal de las hembras en concentraciones disminuidas hasta en un 80%, dependiendo de la especie. Durante

el ciclo de vida de los organismos, la testosterona participa en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, principalmente, en la producción de espermatozoides, activando una cascada de señalización desde la hipófisis hasta las células de Sertoli, para su diferenciación en espermatozoides, proceso que se lleva a cabo cuando un individuo entra en su etapa reproductiva. De igual manera, participa en el desarrollo de la musculatura y sistema óseo, la aparición y desarrollo de cornamenta en mamíferos astados y, en el ser humano, participa en la aparición de vello corporal y engrosamiento de la voz. Por tales motivos, se considera que la testosterona presenta dos tipos de actividades: anabólica (desarrollo y crecimiento del organismo) y androgénica (desarrollo de caracteres sexuales secundarios masculinos). La mayor parte de la testosterona en el organismo es producida en las células de Leydig, que se hallan en los testículos, sin embargo, también puede ser producida a partir de un precursor (Dihidrotestosterona) en las glándulas suprarrenales, aunque la síntesis por esta vía es reducida (Edwards, 2005).

Las células de Leydig producen y regulan las concentraciones de testosterona en los machos, y a su vez, éstas son reguladas por la hormona luteinizante (LH), hormona gonadotrópica de naturaleza glucoproteica que al igual que la hormona foliculoestimulante (FSH), es producida por el lóbulo anterior de la hipófisis o glándula pituitaria.

La glándula pituitaria es esencial y a su vez está regulada por la FSH en un asa de retroalimentación específica en la que LH regula la expresión de la 17 - hidroxisteroide deshidrogenasa, que es la enzima encargada de transformar androstenediona en testosterona (Figura 5). Asimismo, la testosterona es la principal molécula precursora de estradiol, ya que, por medio de la actividad de las aromatasas del retículo endoplásmico rugoso, se forma el anillo A de la molécula (proceso mediante el cual se generan tres dobles enlaces, creando un anillo bencénico), donde posteriormente se elimina un grupo metilo en el C10 y el grupo ceto presente en el C3 se reduce para la formación de un grupo hidroxilo (Komesaroff, et al., 2001).

Estradiol

Es la principal hormona sexual en las hembras de todas las especies de vertebrados, por lo tanto, juega un papel fundamental en el desarrollo de los óvulos, de las glándulas mamarias y participa en el desencadenamiento del proceso de menstruación. Se conocen tres periodos hormonales importantes en las hembras: el del estradiol como hormona predominante cuando las hembras son reproductivamente activas, el de la estrona como estrógeno principal de ingreso a la 'menopausia', y el de preñez, en el que predomina el estriol. La principal diferencia química entre estas tres hormonas es el número de grupos hidroxilo que presentan: la estrona contiene sólo uno, el estradiol dos y el estriol tres, estos cambios se asignan a la nomenclatura bioquímica por medio de los sufijos presentes en los nombres de las moléculas (Figura 6).

Durante los años reproductivos, la mayoría del estradiol en las hembras es producido por las células granulosas de los ovarios, a través de la aromatización de la androstenediona (producida en las células foliculares tecaes) para producir estrona, enseguida, ésta es convertida a estradiol por la enzima 17 -hidroxisteroide deshidrogenasa (Figura 7). Pequeñas cantidades de estradiol también son producidas por la corteza suprarrenal, y en machos, por los testículos (Edwards, 2005).

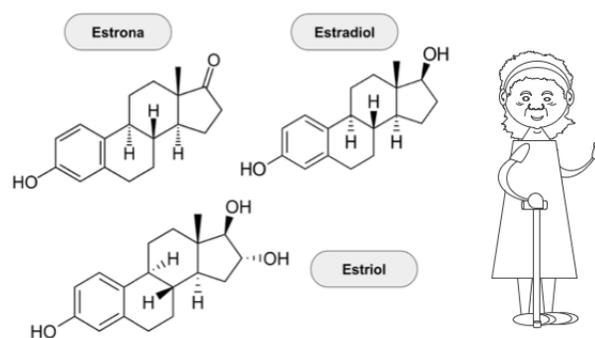


Figura 6. Representación de los tres principales estrógenos

(Edición de Nelson y Cox, 2019, con KingDaw, <http://www.kingdraw.cn/en/index.html>).

Durante los años reproductivos, la mayoría del estradiol en las hembras es producido por las células granulosas de los ovarios, a través de la aromatización de la androstenediona (producida en las células foliculares tecaes) para producir estrona, enseguida, ésta es convertida a estradiol por la enzima 17 -hidroxisteroide deshidrogenasa (Figura 7). Pequeñas cantidades de estradiol también son producidas por la corteza suprarrenal, y en machos, por los testículos (Edwards, 2005).

Esta hormona actúa principalmente en hembras favoreciendo el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos, induciendo el engrosamiento de las paredes vaginales, el desarrollo de las glándulas cervicales, del endometrio y el revestimiento de las trompas de Falopio; asimismo, parece ser necesaria en el mantenimiento de los óvulos dentro de los ovarios. Durante el ciclo menstrual (en humanos) o estral (en el resto de los mamíferos), el estradiol producido por el folículo en crecimiento produce, por medio de un sistema de retroalimentación positiva, cascadas de señalización en el hipotálamo-hipófisis que llevan a un incremento en los niveles de LH, induciendo la ovulación. En los machos, el estradiol es sintetizado en las células de Sertoli para evitar la apoptosis (o muerte celular programada) en las células espermáticas (Edwards, 2005).

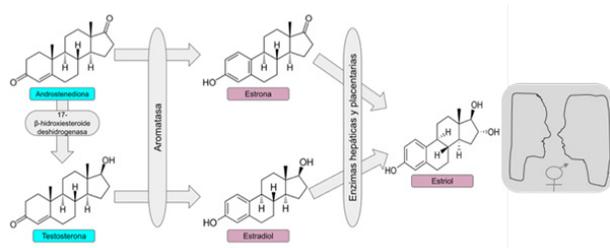


Figura 7. Biosíntesis de los principales Estrógenos (Edición de Abaffy et al, 2023, con KingDaw, <http://www.kingdraw.cn/en/index.html>).

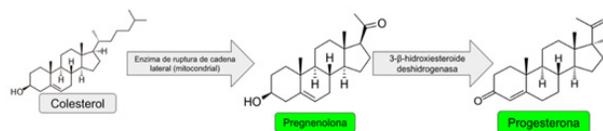


Figura 8. Biosíntesis de la progesterona (Edición de Abaffy et al, 2023, con KingDaw, <http://www.kingdraw.cn/en/index.html>).

Progesterona

Hormona involucrada en el ciclo menstrual y estrol, la cual detiene los cambios endometriales que inducen los estrógenos y estimula así los cambios madurativos, que preparan al endometrio para la implantación del embrión, es decir, contribuye al embarazo y la embriogénesis, tanto en el humano como en el resto de los vertebrados. La progesterona también actúa sobre las glándulas mamarias estimulando su crecimiento y diferenciación celular, preparando las mamas para la lactación (Obr y Edwards, 2012; Hilton, et al., 2018); asimismo, actúa en el sistema digestivo generando un efecto miorrelajante causante de diarreas. Las fuentes principales de producción de progesterona son el ovario (específicamente el cuerpo lúteo) y la placenta, aunque también puede sintetizarse en las glándulas suprarrenales y es almacenada en el tejido adiposo (Komesaroff, et al., 2001).

La progesterona se produce naturalmente (proceso de biosíntesis) a partir del colesterol (figura 8). Inicialmente ocurre la oxidación doble para producir 20,22-hidroxicolesterol, a continuación, esta molécula se oxida con la pérdida de la cadena lateral de los carbonos C22 al C27 para producir pregnenolona, reacción catalizada por el citocromo P450sc (side-chain cleavage). Mas adelante la pregnenolona se convierte a progesterona en dos pasos. Primero, el grupo 3-hidroxilo se oxida a cetona y segundo, el doble enlace se isomeriza desde C5 a C4, a través de una reacción de tautomerización cetona/enol catalizada por la enzima 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa .

La progesterona tiene una serie de efectos fisiológicos que son amplificados en presencia de estrógenos, llevando mensajes a todos los órganos del aparato genital femenino (útero, trompas y ovarios) para conseguir su correcta función. La progesterona ejerce su acción principal a través del receptor de progesterona intracelular (cuya expresión está inducida por una cascada de señalización iniciada en receptores de estrógenos), aunque también existe un receptor unido a la membrana celular denominado PGRMC1 y que es responsable de varias alteraciones de la fertilidad principalmente en machos, alterando la espermatogénesis (Luconi, et al., 1998). De igual manera, la progesterona tiene una serie de efectos fisiológicos negativos en altas concentraciones, reduciendo fuertemente la actividad de la aldosterona para retener sodio, generando una reducción en el volumen del líquido extracelular (Landau, et al., 1955).

Las hormonas esteroideas y su relación con el sistema inmune

La incidencia de las infecciones bacterianas varía a lo largo del desarrollo de los organismos acorde a su edad, sexo, condiciones fisiológicas y ambiente en el que se desarrollen, debido a que estos factores (entre otros) influyen directamente en las interacciones patógeno-hospedero. El sistema inmune de cada hospedero también va “memorizando patrones moleculares de reconocimiento” conforme ocurren los contactos con diferentes microorganismos. Estos reconocimientos a partir de una “memoria inmune” se le conoce como Sistema Inmune Adaptativo, el cual se produce cuando se responde frente a una sustancia extraña o un microorganismo, como sucede después de una infección o vacunación. En la inmunidad adaptativa participan células in-

munitarias especializadas y anticuerpos que atacan o destruyen microorganismos invasores extraños que previenen futuras enfermedades. Esta respuesta inmune tiene diferente tiempo de permanencia, que pueden ser días, meses o incluso años (Toche, 2012).

Como se ha mencionado anteriormente, las hormonas esteroideas pueden modificar la actividad de las células inmunitarias con relación al sexo de cada organismo para adecuar la respuesta inmune tanto innata como adaptativa del hospedero frente a una infección bacteriana (von Steeg y Kleim, 2017). Al nacer los recién nacidos son particularmente susceptibles a infecciones bacterianas debido a las diferencias cualitativas y cuantitativas del sistema inmune innato neonatal (Shimabuku, et al., 2004), además, se sabe que los fetos están expuestos a altas concentraciones de estradiol y progesterona durante la gestación y en el momento del parto, estas hormonas juegan un papel fundamental en la interacción entre los recién nacidos y las bacterias existentes en el ambiente (Hunt, et al., 2004). Giannoni y colaboradores en 2011, analizaron los efectos de estradiol y progesterona en la respuesta de las células inmunes innatas neonatales frente a endotoxinas, y lipopéptidos bacterianos de *Escherichia coli* y *Streptococcus* del grupo B, las dos principales bacterias causantes de sepsis neonatal de aparición temprana. Trabajando con células mononucleares de sangre de cordón umbilical y monocitos de recién nacidos, encontraron que tanto el estradiol como la progesterona presentaban un alto efecto inhibitorio en la producción de citocinas proinflamatorias, por lo que la inflamación por efecto de una infección se ve disminuida, asimismo, se vio afectada la expresión del gen MYD88 que se encarga de la respuesta primaria de diferenciación mieloide en células del recién nacido, por lo que la cantidad de células granulocíticas (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, etc.) se ve disminuida. En conjunto, los resultados obtenidos de esta investigación sugieren que las concentraciones de estradiol y progesterona, a las que se ve sometido el feto durante su desarrollo, contribuyen a alterar las respuestas inmunitarias innatas de recién nacidos, por lo que una elevada exposición intrauterina de estas hormonas puede propiciar el aumento a la susceptibilidad a infecciones durante el período próximo al nacimiento del neonato.

Por otro lado, en 2012, el equipo de trabajo de Leesa M. Pennell describió que cuando los receptores de estrógenos (ER α y ER β) se unen con elementos sensibles a estrógeno (como lo es el factor de transcripción NF- κ B) y se trasladan al núcleo, donde se unen a los promotores de ciertos genes, controlando la transcripción de éstos, por ejemplo, los genes codificantes para los receptores de linfocitos T y B (TCR y BCR, respectivamente), encargados de la respuesta inmune adaptativa. Estas células se ven afectadas en su desarrollo y maduración por la presencia de estrógenos, los cuales disminuyen las concentraciones de interleucina 7 (IL-7), con lo que se reduce la expresión de factores involucrados en la transducción de señales, bloqueando parcialmente la transmisión de las señales que se dan en respuesta a un reconocimiento de antígenos bacterianos, con lo cual se evita una respuesta inmune en aquellos organismos que presentan una sobreproducción de estrógenos. Ejemplo de este tipo de afecciones son la Esclerosis Múltiple, Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide. Una reacción similar se observa en enfermedades autoinmunes desencadenadas por infecciones bacterianas y virales de *Neisseria gonorrhoeae* causante de la gonorrea, y el VIH causante del SIDA respectivamente (Pennell, et al., 2012). Los autores, también descubrieron que la progesterona y los niveles elevados de estrógeno en hembras de ratón, inducen una mayor producción de inmunoglobulinas, en comparación con la encontrada en machos, donde la alta concentración de testosterona en éstos inhibe la expresión de esas inmunoglobulinas, por lo que el reconocimiento por parte de Linfocitos B en machos es deficiente comparado con las hembras (Pennell, et al., 2012).

Quintar y colaboradores en 2006 describieron que los receptores tipo Toll 4 (TLR4), considerados como importantes sensores de señales de peligro y desencadenantes clave de la respuesta inmune innata, se ven afectados frente a infecciones bacterianas que se desarrollan en la próstata, donde se reconoce a dichos patógenos y con ello inician una cascada de señalización para la activación de una respuesta inmune innata (activación de granulocitos y secreción de moléculas del complemento). La concentración de testosterona es fundamental para que esto se lleve a cabo ya que es un importante estimulante de la respuesta de los TLR4 frente a bacterias. También describieron que al activarse los TLR4, se inicia una cas-

cada de señalización que media una respuesta inmune adaptativa, donde los linfocitos T, presentes en mayor cantidad en machos, son activados para combatir a los patógenos aún existentes después de una primera respuesta por parte de las células de la inmunidad innata. De esta manera, podemos observar que las hormonas esteroideas participan de manera activa en la respuesta inmune de los individuos que se ven afectados por una infección bacteriana y que desde recién nacidos la concentración de dichas hormonas puede o no favorecer el crecimiento y desarrollo de los microorganismos, para activar o inhibir la producción de anticuerpos específicos frente a los patógenos.

Participación de las hormonas en infecciones bacterianas humanas

Vázquez-Martínez y colaboradores en 2018, realizaron una revisión bibliográfica acerca de las diferentes infecciones bacterianas que se dan de manera específica o con mayor impacto tanto en hombres como en mujeres. Ellos observaron que las HES juegan una función importante en el “dimorfismo sexual de dichas infecciones”, para lo cual proponen nueve clasificaciones: Infecciones del Tracto Gastrointestinal, del Tracto Respiratorio, Sanguíneas, del Tracto Urinario, de Transmisión Sexual, de heridas, Borreliosis de Lyme, Listeriosis, y Fiebre Q; encontrando que las infecciones gastrointestinales eran las más comunes en individuos del sexo masculino, y eran causadas principalmente por *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica* y *Vibrio spp.* (Braniste et al., 2009; Condliffe, et al., 2001; Nakano, et al., 2007, Scheckelhoff, et al., 2007). Para este tipo de infecciones los autores proponen que el estradiol tiene una gran importancia en el combate contra diferentes patógenos, ya que promueve la diferenciación y especialización de células T, así como la producción de citocinas antiinflamatorias (pequeñas proteínas cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de células del sistema inmunitario y células sanguíneas). Por otro lado, los autores proponen que la testosterona favorece la respuesta de linfocitos Th1 a través de la actividad de los receptores de andrógenos localizados en macrófagos y linfocitos, a partir de los cuales se regula la producción diferencial de citocinas, interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8) y la expresión del factor de necrosis

tumoral (TNF-). En consecuencia, se presenta una respuesta inflamatoria más baja que puede generar complicaciones mayores, debido a que una infección puede ser tratada de manera incorrecta o no ser percibida a tiempo.. Asimismo, las hembras cuentan con un sistema de reconocimiento de infecciones gastrointestinales en macrófagos peritoneales, lo cual contribuye a que presenten una mayor capacidad de eliminación de patógenos, sistema del que carecen los machos.

Con respecto a las infecciones en el tracto respiratorio, en el humano, los hombres son más susceptibles que las mujeres a enfermedades pulmonares: como el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, la hipertensión arterial pulmonar, la fibrosis pulmonar idiopática y el asma, y esto también se observa en la neumonía bacteriana adquirida, en la que la gravedad y el mayor riesgo de mortalidad se asocian con pacientes masculinos. Este tipo de infecciones del tracto respiratorio está relacionado directamente con la presencia de hormonas esteroideas acorde al género del individuo involucrado, ya que como lo mencionan Abid y colaboradores (2017), a altas concentraciones de estradiol se favorece la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, lo que induce una disminución de las concentraciones de óxido nítrico, y en consecuencia, una interferencia directa con la señalización celular del organismo, con lo cual se ve afectada la adecuada respuesta inmune.

En lo referente a infecciones en el tracto urinario, éstas ocurren con más frecuencia en mujeres que en hombres, debido a diferencias anatómicas y fisiológicas; por ejemplo, la uretra en mujeres es más corta que la de los hombres y la distancia entre el ano y el meato uretral también es más corta. Además, la región perimeatal tiene menos humedad en los hombres que en las mujeres y las secreciones prostáticas muestran actividad antibacteriana; por lo tanto, la probabilidad de colonización bacteriana y desarrollo de infección es menor en los hombres. El setenta por ciento de estas infecciones, en humanos, están relacionadas con *E. coli*. La menopausia es uno de los factores de riesgo de las infecciones urinarias, debido a la disminución de hormonas esteroideas, predominantemente estrógenos. Cuando los niveles de estrógenos son bajos, como en la mujer posmenopáusica, la colonización urogenital de los lactobacilos disminuye, lo que a su

vez produce un aumento del pH que permite el crecimiento de bacterias de la familia Enterobacteriaceae, particularmente *E. coli* (Ho, et al., 2020).

Se ha documentado que las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, están relacionadas con los niveles de estradiol y progesterona, que a lo largo del ciclo menstrual regulan el reclutamiento diferencial y la función de las células inmunes y otros componentes del sistema inmunológico (Giefing-Kroll et al., 2015). En un estudio de infección in vitro donde utilizan *C. trachomatis* y células HeLa adicionadas con 17- β -estradiol o con dietilestilbestrol (un análogo de estrógeno sintético), se observó un incremento en adherencia, crecimiento y formación de colonias de la bacteria (Hafner et al., 2013). Además, se ha demostrado que los niveles de β -estradiol inducen una disminución en la concentración cervical de citocinas IL-1, IL-6 e IL-10 durante las infecciones primarias por *Chlamydia* spp, lo que favorece la infección por dicho microorganismo. La progesterona también genera una disminución de IL-1 en mujeres con infecciones recurrentes causadas por *C. trachomatis* (Agrawal et al., 2007). Los altos niveles de estrógeno también influyen en la susceptibilidad de las hembras a la infección gonocócica, ya que ratones infectados con *N. gonorrhoeae* y tratados con 17- β -estradiol desarrollan bacteriemia rápidamente, debido al efecto inhibitor del estradiol sobre los niveles y la función de los leucocitos polimorfonucleares, que se vuelven incapaces de eliminar los gonococos (Kita et al., 1985). Además, niveles elevados de progesterona, como los observados durante la fase lútea del ciclo menstrual, también promueven la infección gonocócica en las células epiteliales del cuello uterino humano a través del aumento de la actividad de la cinasa Akt (serine/treonin cinasa, también llamada protein cinasa B), que a su vez aumenta la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa y la producción de óxido nítrico, favoreciendo la supervivencia y replicación de *N. gonorrhoeae*.



Figura 9. Animales de compañía: gatos jóvenes con buena salud supervisada por el médico veterinario pero que pueden transmitir la pasteurelisis por mordeduras ocasionales; fotografía de un macho flanqueado por hembras (Fuente propia de los autores).

Participación de las hormonas sexuales en infecciones bacterianas en animales

Es frecuente el reporte de lesiones en brazos y manos, y otras complicaciones infecciosas por lesiones propias al manejo de felinos o caninos en apariencia sanos, como los ejemplificados en la Figura 9 (Christidou et al., 2005; Wilson y Ho 2013). Sin embargo, también se ha visto un efecto de las hormonas esteroideas en infecciones por bacterias en otros vertebrados (Pretzer, 2008; Wenger et al., 2011), en los que se presenta un patrón de acción por estas moléculas, por ejemplo, los machos de muchas especies de vertebrados suelen ser más propensos a las enfermedades e infecciones que las hembras, y esta diferencia sexual está parcialmente influenciada por las propiedades inmunosupresoras de la testosterona en los machos. La inmunosupresión inducida por la testosterona se ha considerado tradicionalmente como una discapacidad “pleiotrópica” (fenómeno por el cual un solo gen o alelo es responsable de efectos fenotípicos o caracteres distintos y no relacionados entre sí), más que como una adaptación (García-Gómez et al., 2013; Wittman et al., 2020). Ashley y colaboradores en 2009 realizaron un experimento de reemplazo hormonal para examinar cuánto ayuda la testosterona a suprimir las enfermedades en el pájaro cantor “gorrión de cabeza blanca de Gambel (*Zonotrichia leucophrys gambelii*)”, analizando “el decaimiento del animal enfermo” o comportamiento deprimido del animal enfermo inducido por una endotoxina (Lipopolisacarido Bacteriano). Esta ave es muy vivaz, se reproduce estacionalmente y sus hormonas varían de acuerdo al periodo ambiental, por lo que los investigadores propusieron evaluar el efecto del suministro hormonal experimental sobre el sistema inmune y su comportamiento. Los investigadores hallaron que el suministro de testosterona inmunosuprime de forma temporal a las aves y disminuye algunos tipos de células inmunitarias,

aunque, se desconoce si es un efecto directo o indirecto de la testosterona. El autor observó que la testosterona ayudó al animal a reducir el impacto de los padecimientos que enfrenta, por ejemplo, cuando los machos resultan heridos y/o infectados durante el combate entre machos competitivos de la misma especie. El autor también sugiere que los aumentos naturales repentinos y breves de testosterona suprimen las enfermedades en periodos cortos para permitirles reproducirse, a pesar de estar asediados por parásitos y otras enfermedades.

Asimismo, se ha mencionado la propensión de los machos de presentar una mayor cantidad de infecciones en el tracto respiratorio, en estos casos, las respuestas de las hormonas y sus efectos frente a los diferentes patógenos dependen en gran medida del modelo experimental que se utilice: en experimentos realizados por Chen y colaboradores en 2003, usando ratones ovariectomizados infectados con *Pseudomonas aeruginosa*, el estradiol indujo un aumento de citocinas inflamatorias (tales como TNF- α e IL-6) y quimiocinas (moléculas que participan en la regulación del desarrollo de órganos linfoides, diferenciación de linfocitos T, metástasis celular, y recientemente se ha demostrado que tienen una función neuromoduladora), reacción que a su vez se asocia con una disfunción de los neutrófilos y falla de éstos al participar en la respuesta inmune innata de los organismos. Por el contrario, en un modelo experimental de pleuresía (inflamación pleural), propuesto por Abid y colaboradores en 2017, en ratas ovariectomizadas, el tratamiento con estradiol antes de la agresión inflamatoria se asoció con una disminución en la producción de óxido nítrico, migración de células polimorfonucleares y lesión tisular, que también dependía de estrógenos. Además, se ha sugerido que el estradiol promueve un aumento del transporte de Inmunoglobulina A hacia la mucosa del tracto respiratorio protegiendo contra la neumonía. Sin embargo, los autores de estos estudios afirman que hacen falta estudios que corroboren la información, esto para dilucidar los efectos beneficiosos o perjudiciales del estradiol y otras hormonas esteroideas durante la inflamación del tracto respiratorio.

Por otro lado, Wenger y colaboradores en 2011, estudiaron el posible papel inmunomodulador del 17 β -estradiol en la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), enfocándose en examinar si

los estrógenos pudieran modular los niveles de transcripción de genes relacionados con la respuesta inmune, y si esto tenía implicaciones funcionales para la resistencia de la trucha a los patógenos. En esta investigación, encontraron que los estrógenos efectivamente modulaban la expresión de genes relacionados con la respuesta inmune asociada a la resistencia frente a patógenos. Un posible mecanismo para la supresión génica mediada por estrógenos, es la acción reguladora de esta hormona en la expresión de genes que participan en mecanismos inmunológicos, a través de elementos sensibles al estrógeno dentro de la región promotora de estos genes en el genoma de la trucha arco iris. Elementos sensibles a estrógenos, por ejemplo, en el gen C3 de mamífero (gen que participa en la síntesis de proteínas del complemento), no fue identificado en el genoma de la trucha arco iris, por lo que se propone seguir adelante con este tipo de investigaciones.

Otro caso es el de bovinos y ovinos infectados por el microorganismo *Actinobacillus seminis*, la bacteria habita naturalmente en el tracto reproductor masculino de estos mamíferos. Este microorganismo puede ser aislado en individuos de tres meses de edad hasta los 4.5 años, y es fácilmente transmisible a través de la membrana mucosa de todas las cavidades (poco común en las vías respiratorias) o por contacto directo (Al-Katib y Dennis, 2009; Montes-García et al., 2018; Santos et al., 2019). Esta bacteria es causante común de epididimitis ovina, infertilidad y esterilidad de carneros en todo el mundo (Appuhamy et al. 1998; Montes-García et al., 2020; Moustacas et al., 2014), esta patología se establece cuando los borregos alcanzan la madurez sexual, pero por ser una condición irreversible, también se ha diagnosticado en carneros adultos quienes continúan la transmisión de dicho microorganismo a través de la cópula con hembras susceptibles (Acosta et al. 2006). Se sabe que *A. seminis*, es un patógeno oportunista de la población microbiana de tejidos prepuciales de ovinos jóvenes, por lo que asciende de la punta prepucial al epidídimo cuando las hormonas luteinizantes y estimulantes foliculares incrementan su concentración (Montes-García et al., 2019). El conocimiento acerca de los factores de virulencia expresados por *A. seminis* es escaso, sin embargo, se ha reportado que esta bacteria se une a diversos tipos celulares, especialmente aquellas que forman parte

del epitelio del riñón ovino, y caprino considerándose esta unión como un primer paso en un proceso de patogenicidad (Montes-García et al., 2018). Este evento está mediado por diferentes componentes celulares en el cual se ven involucradas estructuras fimbriales o afimbriales. Gracias a estos descubrimientos, se ha planteado que la testosterona presenta cierta influencia en la infección del ganado bovino y ovino por *A. seminis*, sin embargo aún no hay datos que confirmen esta hipótesis, por lo que actualmente, nuestro equipo de investigación, de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, lleva a cabo investigaciones relacionadas con el efecto que tiene la testosterona en *A. seminis*, mismas que han ayudado a determinar que la presencia de esta hormona favorece el crecimiento del microorganismo y, por lo tanto, la infección en el ganado mencionado (datos no publicados).

La influencia de hormonas esteroideas en la formación de biofilms

Las biopelículas (o bien biofilms), son estructuras complejas que le permiten a un microorganismo, anteriormente considerado unicelular e individual, presentar conductas multicelulares, sobrevivir en ambientes hostiles, resistir varios tipos de estrés y coordinadamente controlar la expresión de múltiples genes, por medio de la liberación y detección de moléculas autoproducidas (quorum sensing), que les garantice un efecto específico y suficiente para sobrevivir y permanecer por períodos más prolongados en el ambiente o dentro de su hospedero, causándole una enfermedad crónica (Montes-García, et al., 2017). Esta biopelícula está formada, principalmente, por polisacáridos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (Montes-García et al., 2020). Una biopelícula constituida por miembros de una sola especie bacteriana estará limitada a las capacidades metabólicas y defensivas de este microorganismo; en cambio, una constituida por diferentes especies bacterianas presentará mayor capacidad para utilizar metabolitos más variados y responder a los estímulos adversos del ambiente (Petruzzi, et al., 2016).

Son muchas y muy variadas las especies bacterianas que presentan la capacidad de formar biopelículas, sin embargo, aquellas que se encuentran de manera natural en la zona periodontal, son las que llegan a formar con mayor frecuencia estas estructuras. La biopelícula

periodontal es una estructura compleja que puede cambiar de acuerdo con la competencia inmune del hospedero y las condiciones ambientales. Los cambios ambientales pueden generar un cambio en el perfil microbiológico al aumentar la cantidad y variedad de microorganismos asociados con la aparición y progresión de la periodontitis y disminuir los asociados con la salud periodontal, asimismo, se ha reportado que la presencia de hormonas esteroideas y sus derivados influyen directamente en la formación de estas estructuras. von Stein y colaboradores en 2021 estudiaron el efecto que tienen los andrógenos en la formación de biopelículas en la zona periodontal en hombres; los análisis microbiológicos de los individuos estudiados mostraron que aquellos que consumían andrógenos, presentaban un perfil microbiano más disbiótico (desbalance del equilibrio microbiano de la microbiota normal) que aquellos pacientes que no utilizaron estos compuestos. En general, los individuos del grupo que consumieron andrógenos albergaron proporciones más bajas de especies bacterianas compatibles con el hospedador y proporciones más altas de patógenos periodontales que el grupo control, lo que sugiere la formación de una biopelícula disbiótica. Estos investigadores llegaron a la conclusión de que un exceso en el consumo de andrógenos conlleva a afectar negativamente la salud periodontal.

Por otro lado, Wang y colaboradores en 2016 estudiaron el efecto que tiene el estradiol en la formación de biopelículas *in vitro*, en cultivos de *Staphylococcus epidermidis* (microorganismo que genera infecciones en dispositivos médicos), incubados a diferentes tiempos (4, 6, 12, 24, 48 y 72 horas) y en presencia de diferentes concentraciones de estradiol (0, 50, 125, 250 y 500 pmol/L). Los autores encontraron que estos microorganismos presentan un mayor crecimiento con respecto a controles sin estradiol, deduciendo que en mujeres la proporción de infecciones es mayor que en varones debido a las elevadas concentraciones de estradiol presentes en ellas. También se observó que el estradiol favorece en gran medida la formación de biopelículas, mismas que, en esta especie, está considerada como uno de los principales factores de virulencia, “características que poseen los microorganismos para producir un daño en un organismo hospedero susceptible” (Feraco, et al., 2016).

Se ha descrito el poder que tienen las hormonas y/o hormonas esteroideas para reorientar el metabolismo celular, reprogramando la transcripción génica celular y la actividad metabólica microbiana. Actualmente, el tema cobra importancia por la existencia de varias comorbilidades que deben conocerse para entender cómo las hormonas esteroideas, junto con otras hormonas, interactúan en redes que controlan la disponibilidad y redistribución de moléculas como glucosa y aminoácidos (Dixon, et al., 1964; Kuo, et al., 2015; Wolowczuk, et al., 2008), al alterar la permeabilidad del sistema linfático, producir el síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico, la mala nutrición fetal, la inflamación, la acumulación adiposa visceral y la obesidad (Abate, et al., 2002; Aronson, et al., 2004; Leite et al., 2022; Li, et al., 2017). Sí adicionalmente, las hormonas esteroideas en los vertebrados (Figura 10), favorecen la expresión de diferentes factores de virulencia de los patógenos, incluidos mecanismos que promueven el crecimiento y la colonización del hospedero, la modulación de respuestas a diferentes tipos de estrés, y, sobre todo, la formación/producción de biopeículas en el hospedero, y si no existe un tratamiento adecuado en una infección, esta puede llegar a causar la muerte del individuo. Varios aspectos mencionados pueden estar ocurriendo en la actualidad por la frecuente presencia doméstica de animales de compañía o aparición de zoonosis (Perez et al., 2014).



Figura 10. Tipos de vertebrados que comúnmente están en contacto con el ser humano. De izquierda a derecha: reptil, ave, felino y canino. La transmisión de microbios de animales a personas puede generar una enfermedad infecciosa o zoonosis (Fuente propia de los autores).

Conclusión

En esta revisión corta se ha mostrado que las hormonas esteroideas sexuales juegan un papel fundamental en la infección bacteriana en vertebrados, favoreciendo la colonización de microorganismos patógenos. Este tipo de moléculas puede favorecer la activación o represión de diferentes factores de virulencia de las bacterias o, en su defecto, activar diferentes mecanismos de defensa en aquellos organismos que se ven afectados por diversos microorganismos. Aunque, también es importante mencionar que las infecciones microbianas en el dimorfismo sexual se pueden atribuir a otros factores, entre los que se encuentran los socioeconómicos, el estilo de vida y la conducta de los organismos. Respecto a enfermedades infecciosas bacterianas puntuales los datos son contradictorios. Se sabe que, debido a los cambios de las hormonas esteroideas, en los machos las enfermedades bacterianas gastrointestinales, las respiratorias y las sepsis son más frecuentes. Mientras que en las hembras hay más susceptibilidad a las infecciones bacterianas del tracto urinario. Estas infecciones asociadas al dimorfismo sexual se explican en parte por las propiedades proinflamatorias del estradiol y por los efectos antiinflamatorios de la testosterona, a través de la interacción con sus receptores intracelulares específicos. También se ha visto que la presencia de hormonas esteroideas favorece la formación de biopelículas de microorganismos, la cual utilizan como uno más de sus factores de virulencia, pues les ayuda en los procesos de infección y persistencia en sus huéspedes. Sin embargo, se necesitan más estudios que corroboren la participación de las hormonas sexuales en el favorecimiento o combate de infecciones bacterianas.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Declaración de Privacidad

Los autores declaran que se ha protegido la información sensible de las personas nombradas. La recopilación, el procesamiento y el almacenamiento de su información personal se hace en apego a la Declaración de Privacidad que rige a la Revista y a las Instituciones mencionadas. De acuerdo a la norma vigente, en el presente escrito se da el crédito a los autores de trabajos previos. Otras tecnologías electrónicas de seguimiento y almacenamiento de información poseen los derechos de divulgación y consulta que aquí se reconocen.

Agradecimientos

A la BUAP por el apoyo del Proyecto BUAP 100103133-VIEP2022 y a la UNAM por el apoyo al Proyecto UNAM-DGAPA-PAPIIT IN204122.

Referencias

- Abaffy, T., Lu, H. y Matsunami H. (2023). Sex steroid hormone synthesis, metabolism, and the effects on the mammalian olfactory system. *Cell and tissue research*. 391(1):19-42.
- Abate, N., Haffner, S. M., Garg, A., Peshock, R. M. y Grundy, S. M. (2002). Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 87(10):4522-4527.
- Abid, S., Xie, S., Bose, M., Shaul, P. W., Terada, L. S. y Brody, S. L. (2017). 17 -estradiol dysregulates innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infection and is modulated by estrogen receptor antagonism. *Infection and Immunity*. 85(10):e00422-17.
- Acosta, J., Díaz, E., Arellano, B., Tenorio, V. R. y Tórtora, J. (2006). Experimental induction of epididymitis in sheep, by intra-urethral inoculation of *Actinobacillus seminis*: A bacteriological, serological, and histopathological study. *OVINOS Técnica Pecuaria en México*, 44(2):257-267.
- Agrawal, T., Vats, V., Wallace, P. K., Salhan, S. y Mittal, A. (2007). Cervical cytokine responses in women with primary or recurrent chlamydial infection. *Journal Interferon Cytokine Response*. 27:221-226.
- Al - Katib, W. A. y Dennis, S. M. (2009). Ovine genital actinobacillosis: A review. *New Zealand Veterinary Journal*, 57(6):352-358.
- Appuhamy, S., Coote, J. G., Low, J. C. y Parton, R. (1998). PCR methods for rapid identification and characterization of *Actinobacillus seminis* strains. *Journal of Clinical Microbiology*. 36(3):814-817.
- Aronson, D., Bartha, P., Zinder, O., Kerner, A., Markiewicz, W., Avizohar, O., Brook, G. J., y Levy, Y. (2004). Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *International journal of obesity and related metabolic disorders. Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 28(5):674-679.
- Ashley, N. T., Hays, Q. R., Bentley, G. E. y Wingfield, J. C. (2009). Testosterone treatment diminishes sickness behavior in male songbirds. *Hormones and Behavior*. 56:169-176.
- Braniste, V., Leveque, M., Buisson-Brenac, C., Bueno, L., Fioramonti, J. y Hondeau, E. (2009). Oestradiol decreases colonic permeability through oestrogen receptor -mediated up-regulation of occludin and junctional adhesion molecule-A in epithelial cells. *The Journal of Physiology*. 587(13):3317-3328.
- Chen, Y., Dales, R. y Lin, M. (2003). The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope*. 113:1199-1205.
- Christidou, A., Maraki, S., Gitti, Z., & Tselentis, Y. (2005). Review of *Pasteurella multocida* infections over a twelve-year period in a tertiary care hospital. *Am J Infect Dis*, 1(2), 107-10.
- Clabaut, M., Suet, A., Racine, P.-J., Tahrioui, A., Verdon, J., Barreau, M., Maillot, O., Le Tirant., A., Karsybayeva, M., Kremser, C., Redziniak, G., Duclairoir-Poc, C., Pichon, C., Chevalier, S. y Feuilloley, M. G. J. (2021). Effect of 17 -estradiol on human vaginal *Lactobacillus crispatus* strain. *Scientific Reports*. 11(1):7133.
- Condliffe, S. B., Doolan, C. M. y Harvey, B. J. (2001). 17 -Oestradiol acutely regulates Cl- secretion in rat distal colonic epithelium. *The Journal of Physiology*. 530(1):47-54.

Dixon, P. F., Gray, C. H. y Quincey, R. V. (1964). The action of steroid hormones at the cellular level. *Postgraduate Medical Journal*. 40(466):448-456.

Edwards, D. P. (2005). Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annual Review of Physiology*. 67:335-376.

Feraco, D., Blaha, M., Khan, S., Green, J. M., y Plotkin B.J. (2016). Host environmental signals and effects on biofilm formation. *Microbial Pathogenesis* 99:253-263.

García-Gómez, E., González-Pedrajo, B. y Camacho-Arroyo, I. (2013). Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. *BioMed Research International*. 3:928-238.

Giannoni, E., Guignard, L., Reymond, M. K., Perreau, M., Roth-Kleiner, M., Calandra, T. y Roger, T. (2011). Estradiol and progesterone strongly inhibit the innate immune response of mononuclear cells in newborns. *Infection and Immunity*. 79:7.

Giefing-Kroll, C., Berger, P., Lepperdinger, G. y Grubeck-Loebenstien, B. (2015). How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell*. 14:309-321.

Gómez-Chang, E., Larrea, F. y Martínez-Montes, F. (2012). Vías de señalización asociadas a la esteroidogénesis. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*. 15(1): 24-36.

Hafner, L. M., Cunningham, K. y Beagley, K. W. (2013). Ovarian steroid hormones: effects on immune responses and Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract. *Mucosal Immunology*. 6:859-875.

Hilton, H., Clarke, C. y Graham, J. (2018). Estrogen and progesterone signaling in the normal breast and implications for cancer development. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 466:2-14.

Ho, C.-H., Lu, Y.-C., Fan, C.-K., Yu, H.-J., Liu, H.-T., Wu, C.-C., Chen, K.-C., Liu, S.-P. y Cheng, P.-C. (2020). Testosterone regulates the intracellular bacterial community formation of uropathogenic Escherichia coli in prostate cells via STAT3. *International Journal of Medical Microbiology*. 310(7):151.

Hunt, R., Davis, P. G. y Inder, T. E. (2004). Replacement of estrogens and progestins to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4:38-48.

Kita, E., Takahashi, S., Yasui, K. y Kashiba, S. (1985). Effect of estrogen (17-beta-estradiol) on the susceptibility of mice to disseminated gonococcal infection. *Infection and Immunity*. 49:238-243.

Klein, S. L. (2000). The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(6): 627-638.

Komesaroff, P. A., Black, C. V., Cable V. y Sudhir, K. (2001). Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. *Climacteric* 4(2):144-50.

Kuo, T., McQueen, A., Chen, T. C. y Wang, J. C. (2015). Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 872: 99-126.

Landau, R. L., Bergenstal, D. M., Lugibihl, K. y Kascht, M. E. (1955). The metabolic effects of progesterone in man. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 15(10):1194-1215.

Leite, L. C. G., Dos Santos, M. C., Duarte, N. E., Horimoto, A. R. V. R., Crispim, F., Vieira Filho, J. P. B., Dal Fabbro, A. L., Franco, L. J., & Moises, R. S. (2022). Association of fat mass and obesity-associated (FTO) gene rs9939609 with obesity-related traits and glucose intolerance in an indigenous population, the Xavante. *Diabetes & metabolic syndrome*, 16(1), 102358.

Li, J., Lai, H., Chen, S., Zhu, H. y Lai, S. (2017). Interaction of sex steroid hormones and obesity on insulin resistance and type 2 diabetes in men: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(2):318–327.

Loria, R. M. (2009). Beta - Androstenes and resistance to viral and bacterial infections. *Neuroimmunomodulation*.16:88-95.

Luconi, M., Bonaccorsi, L., Maggi, M., Pecchioli, P., Krausz, C., Forti, G. y Baldi, E. (1998). Identification and characterization of functional non-genomic progesterone receptors on human sperm membrane. *Journal Clinical of Endocrinology*. 83(3):877-885.

Montes-García, J. F., Chincoya, D., Vaca, S., Vázquez, C., Sánchez, P., Cortes, J., Trujillo-Ruiz, H. y Negrete-Abascal, E. (2018). Identification of two adhesins of *Actinobacillus seminis*. *Small Ruminant Research*. 167:100–103.

Montes-García, J.F., Delgado-Tapia, W.A., Vaca, S., Negrete-Abascal, E., Vazquez-Cruz, C. y Cruz-Córdova, A. (2019). *Actinobacillus seminis* GroEL-homologous protein agglutinates sheep erythrocytes. *Antonie van Leeuwenhoek*. 112:1655-1662.

Montes-García, J. F., Paniagua-Contreras, G. L., Uribe-García, A., Vaca-Pacheco, S., Vazquez-Cruz, C. y Negrete-Abascal, E. (2017). Bacterias de la familia Pasteurellaceae como modelo de estudios de la biopelícula. En *Modelos microbianos para la investigación básica y la Biotecnología*. pp. 19-34. UNAM, BUAP.

Montes-García, J.F., Rojas, L., Zenteno, E., Vazquez-Cruz, C. y Negrete-Abascal, E. (2020). Characterization of *Actinobacillus seminis* biofilm formation. *Antonie van Leeuwenhoek*. 113:1371-1383.

Moustacas, V. S., Silva, T. M. A., Costa, L. F., Carvalho-Júnior, C. A., Santos, R. L. y Paixão, T. A. (2014). Clinical and pathological changes in rams experimentally infected with *Actinobacillus seminis* and *Histophilus somni*. *The Scientific World Journal*. 24:1452-1465.

Nakano, M., Takahashi, A., Sakai, Y. y Nakaya, Y. (2007). Modulation of Pathogenicity with Norepinephrine Related to the Type III Secretion System of *Vibrio parahaemolyticus*. *The Journal of Infectious Diseases*. 195(9):1353-1360.

Nelson D. L. y Cox M. (2019). *Lehninger Principios de Bioquímica*. 7a. Edición. pp 349-369. Editorial Omega.

Obr, A. y Edwards D. (2012). The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland in breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 357(1-2):4-17.

Pennell, L. M., Galligan, C. L. y Fish, E. N. (2012). Sex affects immunity. *Journal of Autoimmunity*. 38(3):282-291.

Pérez Márquez, V. M., Ochoa, J. L., Cruz, C. V., Alonso, P. S., Olmedo-Alvarez, G., Vaca, S., & Abascal, E. N. (2014). Isolation of *Actinobacillus pleuropneumoniae* from layer hens showing clinical signs of infectious coryza. *Avian diseases*, 58(4), 638–641.

Petruzzi, B. y Inzana, T. J. (2016). Exopolysaccharide production and biofilm formation by *Histophilus somni*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 396:149-160.

Pretzer, S. D. (2008). Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: a review. *Theriogenology*. 70:359-363.

Quintar, A. A., Roth, F. D., De Paul, A. L., Aoki, A. y Maldonado, C. A. (2006). Toll - Like Receptor 4 in rat prostate: Modulation by testosterone and acute bacterial infection in epithelial and stromal cells. *Biology of Reproduction*. 75(5): 664-672.

Santos, F. A., Figueiredo da Costa, D., Ferreira da Silva, A., Dos Santos Pessoa, R. M., Figueiredo Rocha, V. C., Gomes Olinda, R., Dantas, A. F. M., de Melo, M. A., Peña Alfaro, C. E., Azevedo, S. S. y Alves, C. J. (2019). Microbiological, molecular, and histopathological findings in goats experimentally infected with *Actinobacillus seminis*. *Microbial Pathogenesis*. 133:103-125.

Scarpin, K. M., Graham, J. D., Mote, P. A. y Clarke, C. L. (2009). Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression. *Nuclear Receptor Signaling*. 7:100-109.

Scheckelhoff, M. R., Telford, S. M., Wesley, M. y Hu, L. T. (2007). *Borrelia burgdorferi* intercepts host hormonal signals to regulate expression of outer surface protein A. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*. 107(17): 7247-7252.

Shimabuku, R., Velásquez, P., Yábar, J., Zerpa, R., arribasplata, G., Fernández, S., Sánchez, V. y Olivares, N. (2004). Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones neonatales. *Anales de la Facultad de Medicina*. 65(1):19-24.

Toche, P. (2012). Panoramic vision of the immune system. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 23(4):446-457.

Vázquez-Martínez, E. R., García-Gómez, E., Camacho-Arroyo, I. y González-Pedrajo, B. (2018). Sexual dimorphism in bacterial infections. *Biology of Sex Differences*. 9(1):27.

Vidaillac, C., Yong, V. F. L., Aschtgen, M. S., Qu, J., Yang, S., Xu, G., Seng, Z. J., Brown, A. C., Ali, M. K., Jaggi, T. K., Sankaran, J., Foo, Y. H., Righetti, F., Nedumaran, A. M., Mac Aogáin, M., Roizman, D., Richard, J. A., Rogers, T. R., Toyofuku, M., Luo, D., Loh, E., Wohland, T., Czarny, B., Horvat, J. C., Hansbro, P. M., Yang, L., Li, L., Normark, S., Henriques-Normark, B. y Chotirmall, S. H. (2020). Sex steroids induce membrane stress responses and virulence properties in *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio* 11:1774-1793.

von Steeg, L. y Klein, S. L. (2017). Sex steroids mediate bidirectional interactions between hosts and microbes. *Hormones and Behavior*. 88:45-51.

von Stein Cubas Warnavin, S., Valenga, H. M., Costa, T. B. C., Chaves, J. D. P., Spolidorio, L. C., Spolidorio, D. M. P., Feres, M., Soares, G. M. S. y Steffens, J. P. (2021). Periodontal clinical status, microbial profile, and expression of interleukin-1 in men under androgenic anabolic steroids abuse. *Clinical Oral Investigations*. 25(6):3567-3575.

Wang, X., Zhou, Y. C., Huang, Y. C., Zou, T. N., Lü, Z. Y., Chen, Y, Liu, X. y Duan, W. S. (2016). Estradiol stimulates the growth and biofilm formation of clinical *Staphylococcus epidermidis*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 96(38):3083-3089.

Wenger, M., Sattler, U., Goldschmidt-Clermont, E. y Segner, H. (2011). 17- β -estradiol affects the response of complement components and survival of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) challenged by bacterial infection. *Fish and Shellfish Immunology*. 31(1):90-97.

Wilson, J. W., Foster, D. W., Kronenberg, H. y Larsen, P. R. (1998). Principles of endocrinology, en *William Textbook of Endocrinology*, J. W. Wilson, Ed., pp. 1-10, WB Saunders Company.

Wilson, B. A., y Ho, M. (2013). *Pasteurella multocida*: from zoonosis to cellular microbiology. *Clinical microbiology reviews*, 26(3), 631–655. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-13>

Wittman, T. N., Robinson, C. D., McGlothlin, J. W. y Cox, R. M. (2020). Hormonal pleiotropy structures genetic covariance. *Evolution Letters*. 5-4:397–407.

Wolowczuk, I., Verwaerde, C., Viltart, O., Delanoye, A., Delacre, M., Pot, B. y Grangette, C. (2008). Feeding our immune system: impact on metabolism. *Clinical & Developmental Immunology*. 2008: 639803.